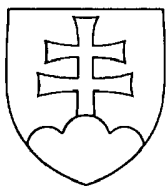


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 07.11.94
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 93/13233
(32) Dátum priority: 08.11.93
(33) Krajina priority: FR
(40) Dátum zverejnenia: 02.10.96
(86) Číslo PCT: PCT/FR94/01283, 07.11.94

(21) Číslo dokumentu:

574-96

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07D 305/14

A 61K 31/335

C 07D 407/12

C 07D 409/12

A 61K 31/38

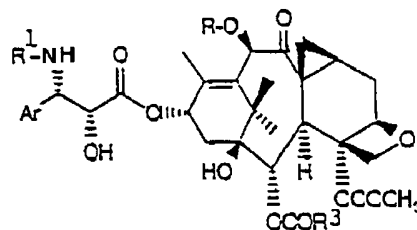
(71) Prihlasovateľ: RHONE-POULENC RORER, S.A., Antony, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Bouchard Hervé, Ivry-sur-Seine, FR;
Bourzat Jean-Dominique, Vincennes, FR;
Commercon Alain, Vitry-sur-Seine, FR;
Pulicani Jean-Pierre, Antony, FR;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Taxoidy, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície obsahujúce tieto taxoidy**

(57) Anotácia:

Taxoidy všeobecného vzorca (I), v ktorom Ar znamená arylovú, alkylovú, alkenylovú, cykloalkylovú alebo cykloalkenylovú skupinu, R znamená atóm vodíka, alkanoylovú, alkyloxyacetylovú alebo alkylovú skupinu, R¹ znamená benzoyloxylovú skupinu alebo skupinu R²-O-CO-, v ktorej R² znamená prípadne substituovanú alkylovú skupinu, alkenylovú, alkinylovú, cykloalkylovú, cykloalkenylovú, bicykloalkylovú, fenylovú, heterocyklickú skupinu, a R³ znamená alkylovú, alkenylovú, cykloalkylovú, cykloalkenylovú, bicykloalkylovú skupinu, prípadne substituovanú arylovou skupinu, s výnimkou nesubstituovanej fenylovej skupiny alebo heterocyklickú skupinu, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície, ktoré tieto taxoidy obsahujú. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) majú protinádorovú účinnosť.



(I)

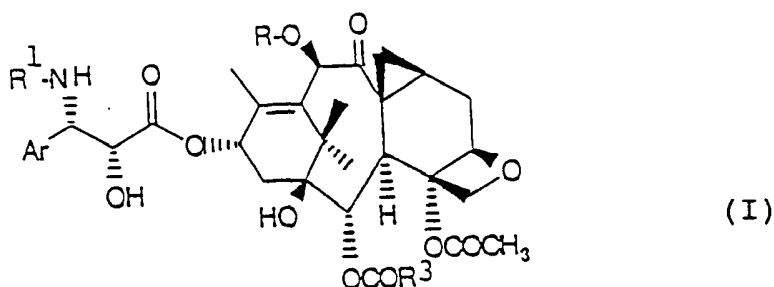
Taxoidy, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície obsahujúce tieto taxoidy

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových taxoidov, spôsobu ich prípravy a farmaceutických kompozícií, ktoré ako účinnú látku obsahujú tieto taxoidy

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú nové taxoidy všeobecného vzorca I



v ktorom

Ar znamená arylovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 uhlíkové atómy, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atómov alebo cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atómov,

R znamená atóm vodíka, alkanoylovú skupinu, alkoxyacetyllovú skupinu alebo alkylovú skupinu,

R¹ znamená benzoylovú skupinu, thenoylovú skupinu alebo furoylovú skupinu alebo skupinu R²-O-CO-, v ktorej

R² znamená

- priamu alebo alebo rozvetvenú alkylovú skupinu

obsahujúcu 1 až 8 uhlíkových atómov, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 8 uhlíkových atómov, alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atómov, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 uhlíkových atómov alebo bicykloalkylovú skupinu obsahujúcu 7 až 11 uhlíkových atómov, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, alkyloxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylamínovú skupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, piperidínovú skupinu, morfolínovú skupinu, 1-piperazinylovú skupinu (prípadne substituovanú v polohe 4 alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy alebo fenylalkylovou skupinou, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy), cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atómov, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 uhlíkových atómov, fenylovú skupinu, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu a alkyloxykarbonylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo

- fenylovú skupinu prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atóm halogénu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy a alkyloxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo
- nasýtenú alebo nenasýtenú heterocyklickú skupinu obsahujúcu 4 až 6 členov a prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi po 1 až 4 uhlíkových atómov, a

R^3 znamená

- priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu

1 až 8 uhlíkových atomov, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 8 uhlíkových atomov, alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 8 uhlíkových atomov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atomov, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 uhlíkových atomov alebo bicykloalkylovú skupinu obsahujúcu 7 až 11 uhlíkových atomov, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, alkyloxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylaminovú skupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, piperidínovú skupinu, morfolínovú skupinu, 1-piperazinylovú skupinu (prípadne substituovanú v polohe 4 alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy alebo fenyalkylovou skupinou, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy), cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atomov,

- cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 uhlíkových atomov, prípadne substituovanú fenylovú skupinu, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu a alkyloxykarbonylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo
- prípadne substituovanú arylovú skupinu, pričom platí, že R^3 neznamená nesubstituovanú fenylovú skupinu, alebo
- nasýtenú alebo nenasýtenú heterocyklickú skupinu obsahujúcu 4 až 6 členov a prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi po 1 až 4 uhlíkových atónoch,

pričom platí, že cykloalkylové, cykloalkenylové alebo bicykloalkylové skupiny môžu byť prípadne substituované jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi po 1 až 4 uhlíkových atónoch.

Výhodne sú arylovými skupinami vo význame všeobecných symbolov Ar a R^3 fenylové alebo alfa- alebo beta-naftylové skupiny, ktoré sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atóm halogénu (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu), alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, alkinylovú skupinu, arylovú skupinu, arylalkylovú skupinu, alkoxylovú skupinu, alkyltioskupinu, aryloxylovú skupinu, aryltioskupinu, hydroxylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu, merkaptoskupinu, formylovú skupinu, acylovú skupinu, acylaminovú skupinu, aroylaminovú skupinu, alkoxykarbonylaminovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminovú skupinu, dialkylaminovú skupinu, karboxylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, dialkylkarbamoylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, azidoskupinu, trifluórmetylovú skupinu a trifluórmetylovú skupinu, pričom platí, že alkylové skupiny a alkylové zvyšky iných skupín obsahujú 1 až 4 uhlíkové atómy, že alkenylové skupiny a alkinylové skupiny obsahujú 2 až 8 uhlíkových atómov a že arylovými skupinami sú fenylové alebo alfa- alebo beta-naftylové skupiny a že R^3 nemôže znamenať nesubstituovanú fenylovú skupinu.

Výhodne sú heterocyklickými skupinami vo význame všeobecných symbolov Ar a R^3 aromatické heterocyklické skupiny, ktoré majú 5 členov a obsahujú jeden alebo niekoľko rovnakých alebo rôznych atómov zvolených z množiny zahrňujúcej atóm dusíka, atóm kyslíka alebo atóm síry, prípadne substituované jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo odlišnými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atóm halogénu (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu), alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, arylovú skupinu obsahujúcu 6 až 10 uhlíkových atómov, alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, aryloxyskupinu obsahujúcu 6 až 10 uhlíkových atómov, aminoskupinu, alkylaminovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylaminovú skupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, acylaminoskupinu, v ktorej acylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alkoxykarbonylaminovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy vo svojej alkoxylovej časti, acylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4

uhlíkové atómy, arylkarbonylovú skupinu, v ktorej arylový zvyšok obsahuje 6 až 10 uhlíkových atómov, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, alkylkarbamoylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylkarbamoylovú skupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, a alkoxykarbonylovú skupinu, v ktorej alkoxylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, pričom platí, že cykloalkylové, cykloalkenylové alebo bicykloalkylové skupiny môžu byť prípadne substituované jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 uhlíkové atómy.

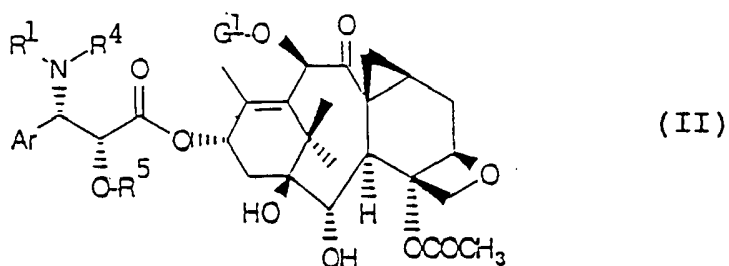
Všeobecný symbol Ar predovšetkým znamená fenylovú skupinu, 2-tienylovú skupinu, 3-tienylovú skupinu, 2-furylovú skupinu alebo 3-furylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atóm halogénu, alkylovú skupinu, alkoxylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminovú skupinu, dialkylaminovú skupinu, acylaminovú skupinu, alkoxykarbonylaminovú skupinu a trifluórmetylovú skupinu a všeobecný symbol R^3 znamená predovšetkým fenylovú skupinu substituovanú jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atóm halogénu, alkylovú skupinu, alkoxylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminovú skupinu, dialkylaminovú skupinu, acylaminovú skupinu, alkoxykarbonylaminovú skupinu a trifluórmetylovú skupinu.

Taktiež Ar predovšetkým znamená fenylovú skupinu prípadne substituovanú atómom chlóru alebo atómom fluóru alebo alkylovou skupinou (metylovou skupinou), alkoxylovou skupinou (metoxylovou skupinou), dialkylaminovou skupinou (dimetylaminoskupinou), acylaminovou skupinou (acetylaminoskupinou) alebo alkoxykarbonylaminovou skupinou (terc.butoxykarbonylaminovou skupinou) alebo 2-tienylovou skupinou, 3-tienylovou skupinou, 2-furylovou skupinou alebo 3-furylovou skupinou a R^3 znamená fenylovú skupinu substituovanú atómom halogénu.

Ďalej sú zaujímavé zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom Ar znamená fenylovú skupinu a R^1 znamená benzoylovú

skupinu alebo terc.butoxykarbonylovú skupinu a R^3 znamená fenylovú skupinu substituovanú atómom halogénu.

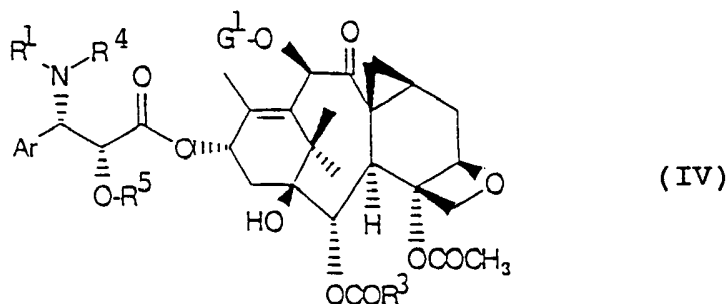
Nové taxoidy všeobecného vzorca I sa môžu podľa vynálezu pripraviť esterifikáciou zlúčeniny všeobecného vzorca II



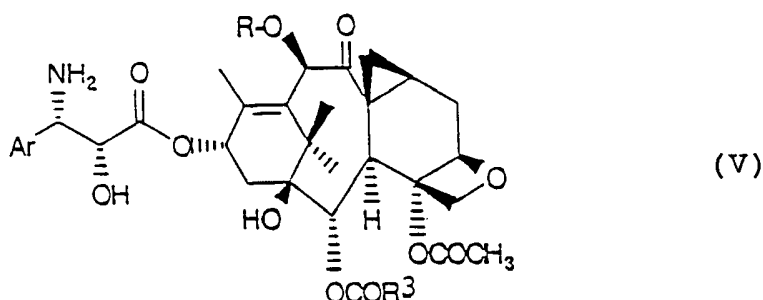
v ktorom Ar a R^1 majú vyššie uvedené významy a buď R^4 znamená atóm vodíka a R^5 znamená ochrannú skupinu hydroxy-funkcie alebo R^4 a R^5 spoločne tvoria 5- alebo 6-členný nasýtený heterocyklus, G^1 znamená alkanoylovú skupinu (acetylovú skupinu), alkoxyacetylovú skupinu (metoxyacetylovú skupinu) alebo alkylovú skupinu (metylovú skupinu) alebo ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, pri použití kyseliny všeobecného vzorca III



v ktorom R^3 má vyššie uvedený význam, alebo pri použití aktívneho derivátu tejto kyseliny, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IV



v ktorom Ar, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a G^1 majú vyššie uvedené významy, pričom nahradením ochrannnej skupiny R^5 v prípade, že R^4 znamená atóm vodíka, alebo tiež R^4 a R^5 v prípade, že R^4 a R^5 tvoria spoločne 5- alebo 6-členný nasýtený heterocyklus, a prípadne ochrannnej skupiny G^1 atómami vodíka sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I, pričom sa prípadne podľa významov všeobecných symbolov R^1 , R^4 a R^5 postupuje cez zlúčeninu všeobecného vzorca V



v ktorom Ar a R majú vyššie uvedené významy, ktorá sa acyluje pri použití benzoylchloridu, thenoylchloridu alebo furoylchloridu alebo zlúčeniny všeobecného vzorca VI



v ktorom R^2 má vyššie uvedený význam a X znamená atóm halogénu (atóm fluóru, atóm chlóru) alebo skupinu $-O-R^2$ alebo skupinu $-O-CO-O-R^2$.

V prípade, že R^4 znamená atóm vodíka, potom R^5 výhodne znamená metoxymetylovú skupinu, 1-etoxyetylovú skupinu, benzyloxymetylovú skupinu, trimetylsilylovú skupinu, trietylsilylovú skupinu (beta-trimetylsilyletoxy)metylovú skupinu alebo tetrahydropyranylovú skupinu.

V prípade, že R^4 a R^5 tvoria spoločne heterocyklus, potom je s výhodou týmto heterocyklom oxazolidínový kruh, ktorý je prípadne monosubstituovaný alebo gem-disubstituovaný v polohe 2.

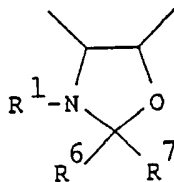
G^1 s výhodou znamená acetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu alebo alkoxyacetylovú skupinu.

Esterifikácia zlúčeniny všeobecného vzorca II sa môže uskutočňovať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca III, s výhodou vo forme halogenidu, akým je chlorid, so zlúčeninou všeobecného vzorca II, ktorý sa predbežne metaloval. Táto metylácia sa všeobecne uskutočňuje pri použití alkyldu alkalického kovu, akým je butyllítium, v inertnom organickom rozpúšťadle, akým je éter, ako napríklad tetrahydrofurán, pri teplote nižšej ako $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou pri teplote blízkej $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Esterifikácia sa všeobecne uskutočňuje pri tej istej teplote a v rovnakom rozpúšťadle.

Podľa povahy ochranných skupín zlúčeniny všeobecného vzorca IV sa môže ich nahradenie atómami vodíka uskutočniť nasledujúcim spôsobom:

1) v prípade, že R^4 znamená atóm vodíka, R^5 má vyššie uvedený význam a G^1 znamená alkanoylovú skupinu (acetylovú skupinu), alkoxyacetylovú skupinu (metoxyacetylovú skupinu), alkylovú skupinu (metylovú skupinu), potom sa môže nahradenie ochranných skupín atómami vodíka uskutočniť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV s minerálnou kyselinou (kyselinou chlórovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fluorovodíkovou) alebo organickou kyselinou (kyselinou octovou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou trifluórmetànsulfónovou, kyselinou p-toluénsulfónovou) použitou samotnou alebo v zmesi, pričom sa pracuje v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahrňujúcej alkoholy, étery, estery, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky, aromatické uhľovodíky a nitrily, pri teplote medzi -10 až $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2) V prípade, že R^4 a R^5 tvoria spoločne 5- alebo 6-členný nasýtený heterocyklus a predovšetkým oxazolidínový kruh všeobecného vzorca VII



(VII)

v ktorom R^1 má vyššie uvedený význam a R^6 a R^7 , ktoré sú rovnaké alebo odlišné, znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy alebo aralkylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy a arylový zvyšok s výhodou znamená fenylovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými alkoxylovými skupinami obsahujúcimi po 1 až 4 uhlíkových atómov, alebo arylovú skupinu, ktorou je s výhodou fenylová skupina prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými alkoxylovými skupinami obsahujúcimi po 1 až 4 uhlíkových atómov, alebo R^6 znamená alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy alebo trihalogénmetylovú skupinu, akou je trichlórmetylvá skupina, alebo fenylovú skupinu substituovanú trihalogénmetylovou skupinou, akou je trichlórmetylvá skupina, a R^7 znamená atóm vodíka alebo tiež R^6 a R^7 tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, 4- až 7-členný kruh, a G^1 znamená alkanoylovú skupinu (acetylovú skupinu), alkoxyacetylovú skupinu (metoxyacetylovú skupinu) alebo alkylovú skupinu, potom sa nahradenie ochranných skupín atómami vodíka môže uskutočniť v závislosti od všeobecných symbolov R^1 , R^6 a R^7 nasledujúcim spôsobom:

- a) v prípade, že R^1 znamená terc.butoxykarbonylovú skupinu a R^6 a R^7 , ktoré sú rovnaké alebo odlišné, znamenajú alkylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu (benzylovú skupinu) alebo arylovú skupinu (fenylovú skupinu) alebo tiež R^6 znamená trihalogénmetylovú skupinu alebo fenylovú skupinu substituovanú trihalogénmetylovou skupinou a R^7 znamená atóm vodíka alebo tiež R^6 a R^7 spoločne tvoria 4- až 7-členný kruh, potom sa reakciou zlúčeniny vzorca IV s minerálnou alebo organickou kyselinou prípadne v organickom rozpúšťadle, akým je alkohol, získa zlúčenina všeobecného vzorca V, ktorá sa acyluje pri

použití zlúčeniny všeobecného vzorca VI. Výhodne sa na zlúčeninu všeobecného vzorca IV pôsobí kyselinou mravčou pri teplote blízkej 20 °C. Výhodne sa acylácie zlúčeniny všeobecného vzorca V pri použití zlúčeniny všeobecného vzorca VI uskutočňuje v organickom rozpúšťadle inertného charakteru, zvolenom z množiny zahrňujúcej estery, ako napríklad etylacetát, izopropylacetát alebo n-butylacetát, a halogénované alifatické uhľovodíky, ako napríklad dichlórmétán alebo 1,2-dichlóretán, v prítomnosti minerálnej zásady, akou je hydrogénuhličitan sodný, alebo organickej zásady, akou je trietylamín. Táto reakcia sa uskutočňuje pri teplote medzi 0 až 50 °C, s výhodou pri teplote blízkej 20 °C.

b) V prípade, že R^1 znamená benzoylovú skupinu alebo skupinu $R^2-O-CO-$, v ktorej R^2 má vyššie uvedený význam, R^6 znamená atóm vodíka alebo alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy alebo fenylovú skupinu substituovanú jednou alebo niekoľkými alkoxylovými skupinami obsahujúcimi po 1 až 4 uhlíkových atómov a R^7 znamená atóm vodíka, potom sa nahradenie ochranných skupín uskutočňuje v prítomnosti minerálnej kyseliny (kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny sírovej) alebo organickej kyseliny (kyseliny octovej, kyseliny metánsulfónovej, kyseliny trifluórmétánsulfónovej, kyseliny p-toluénsulfónovej) použitej samostatne alebo v zmesi, pričom sa pracuje v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahrňujúcej alkoholy, étery, estery, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky pri teplote medzi -10 až 60 °C, s výhodou medzi 15 až 30 °C. Uvedená kyselina sa môže použiť v katalytickom alebo stechiometrickom množstve.

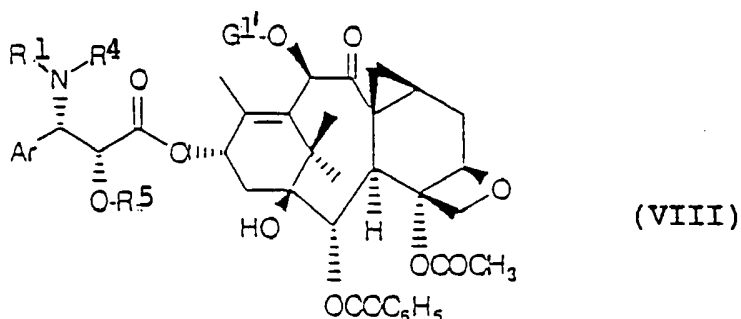
3) V prípade, že G^1 znamená alkoxyacetylovú skupinu a R^4 a R^5 majú významy definované v odstavci 1), potom sa najskôr uskutoční nahradenie ochrannej skupiny R^5 atómom vodíka, pričom sa pracuje pri kyslých podmienkach opísaných vo vyššie uvedenom odstavci 1), potom sa prípadne nahradí ochranná skupina G^1 atómom vodíka v alkalickom prostredí alebo pôsobením halogenidu zinku pri podmienkach, ktoré neatakujú zvyšok molekuly. Všeobecne sa uvedené alkalické spracovanie

uskutočňuje pôsobením amoniaku vo vodno-alkoholickom prostredí alebo pôsobením hydrazínu v alkoholickom prostredí pri teplote blízkej 20 °C. Všeobecne sa pôsobenie halogenidu zinku, s výhodou jodidu zinočnatého, uskutočňuje v metanole pri teplote blízkej 20 °C.

4) V prípade, že G^1 znamená alkoxyacetylovú skupinu a R^4 a R^5 majú významy uvedené vo vyššie uvedenom odstavci 2a), potom sa prípadne uskutoční nahradenie ochrannnej skupiny G^1 v alkalickom prostredí alebo pôsobením halogenidu zinočnatého pri podmienkach opísaných vo vyššie uvedenom odstavci 3), následne sa získaná zlúčenina všeobecného vzorca V spracuje pri acylačných podmienkach opísaných vo vyššie uvedenom odstavci 2a).

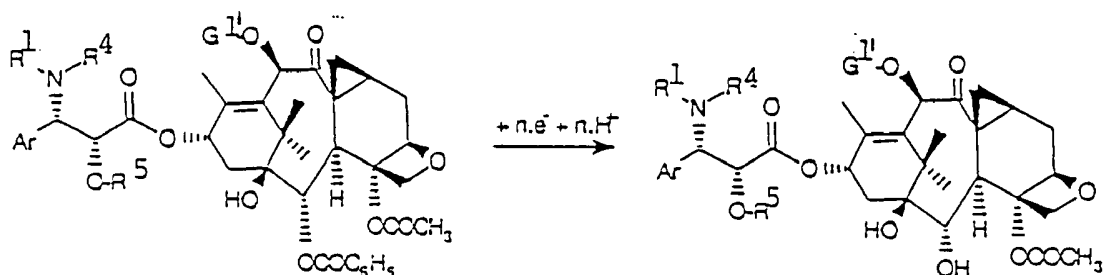
5) V prípade, že G^1 znamená alkoxyacetylovú skupinu a R^4 a R^5 majú významy uvedené vyššie v odstavci 2b), potom sa prípadne uskutoční nahradenie ochrannnej skupiny G^1 v alkalickom prostredí alebo pôsobením halogenidu zinočnatého pri podmienkach opísaných vo vyššie uvedenom odstavci 3), následne sa získaný produkt spracuje pri podmienkach opísaných vo vyššie uvedenom odstavci 2b).

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sa môžu získať elektrolytickou redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



v ktorom Ar, R^1 a R^4 majú vyššie uvedené významy, R^5 má vyššie uvedený význam a môže okrem toho znamenať atóm vodíka, G^1 znamená atóm vodíka alebo alkanoylovú skupinu (acetylovú

skupinu), alkoxyacetylovú skupinu (metoxyacetylovú skupinu) alebo alkylovú skupinu (metylovú skupinu) alebo ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, podľa nasledujúcej rovnice:



pričom platí, že ak n sa rovná 2, potom je produktom štiepenia benzaldehyd, zatiaľ čo ak n sa rovná 4, potom je produktom štiepenia benzylalkohol, a prípadným následným zavedením ochranných skupín hydroxy-funkcií definovaných skupinami $-OR^5$ a $-O-G^1$ za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca II.

Elektrolytická redukcia zlúčeniny všeobecného vzorca VIII sa uskutočňuje v elektrolyzére obsahujúcom nosný katolyt, v ktorom je rozpustený produkt všeobecného vzorca VIII v koncentrácii medzi 0,1 g/l a koncentrácii zodpovedajúcej koncentrácii nasýteného roztoku zlúčeniny všeobecného vzorca VIII.

S výhodou sa uvedená elektrolytická redukcia uskutočňuje v elektrolyzére s membránou.

V rámci výhodného uskutočnenia vynálezu sa elektrolytická redukcia uskutočňuje v elektrolyzére obsahujúcom katódu, katódový priestor, separačnú membránu, anódový priestor a anódu, ktoré majú nasledovné charakteristiky:

- katóda je tvorená hladinou ortuti,
- katódový priestor obsahuje katolyt, ktorý je tvorený roztokom zlúčeniny všeobecného vzorca VIII v organickom prostredí,

- c) separačnú membránu tvorí porézny materiál, akým je doska, plášť alebo sviečka zo sklenenej frity alebo z porcelánu alebo ju tvorí iónomeničová membrána, výhodne katiónmeničová membrána,
- d) anódový priestor obsahuje anolyt tvorený s výhodou rovnakým rozpúšťadlom alebo rovnakou zmesou rozpúšťadiel a rovnakým nosným elektrolytom, aké sa používajú v katódovom priestore, a
- e) anódu tvorí elektrovodivý materiál, ktorého povaha nemá zásadný význam pre uskutočnenie uvedeného spôsobu.

Všeobecne anódu tvorí elektrovodivý materiál, ktorý je stály pri podmienkach elektrolýzy a ktorým je napríklad leštená platina, ktorá je buď kompaktná alebo nanosená na vodivom nosiči, grafit alebo sklený uhlík.

Nosný elektrolyt je tvorený kvartérnou amóniovou soľou, ako je napríklad tetraetylamóniumacetát alebo tetraetylamóniumtetrafluórborát alebo ich zmesi, a ktorá je rozpustná v použitom rozpúšťadle alebo v použitej zmesi rozpúšťadiel.

Vo všeobecnosti sa používajú rozpúšťadlá, ktoré ľahko rozpúšťajú zlúčeniny všeobecných vzorcov II a VIII a ktoré kladú malý elektrický odpor, akými sú alkoholy, ako napríklad metanol, nitrily, ako napríklad acetonitril, alebo amidy, ako dimetylformamid.

Hodnota pH musí byť zlučiteľná so stabilitou substrátu. Prostredie sa môže pufrovať pridaním slabšej kyseliny, akou je kyselina octová, v ekvimolárnej koncentrácii s kvartérnym amóniumacetátom.

Pri výhodnom uskutočnení uvedeného spôsobu sa anóda, katóda a separačná membrána nachádzajú v paralelných horizontálnych rovinách, pričom katóda je tvorená hladinou ortuti.

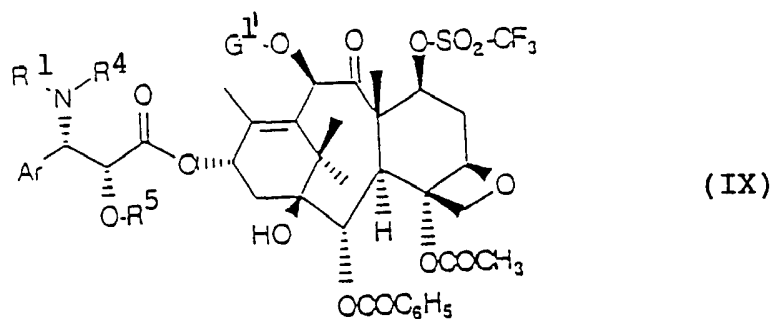
Teplota elektrolyzérového kúpeľa sa všeobecne pohybuje medzi 0 až 30 °C.

Elektrolýza sa uskutočňuje pri regulovanom potenciále, ktorý sa môže pohybovať medzi -1,90 až 2,10 V vzhľadom k nasýtenej referenčnej kalomelovej elektróde.

Roztok sa musí odvzdušniť prebublávaním inertným plynom, akým je argón, počas desiatky minút pred začatím elektrolýzy, pričom po celý čas elektrolýzy sa udržiava nad elektrolyzérnym kúpeľom inertná atmosféra.

Zlúčenina všeobecného vzorca VIII sa môže získať nasledujúcim spôsobom:

1) pôsobením halogenidu alkalického kovu (chloridu sodného, fluoridu draselného) alebo azidu alkalického kovu (azidu sodného) alebo kvartérnej amóniovej soli alebo fosforečnanu alkalického kovu na zlúčeninu všeobecného vzorca IX

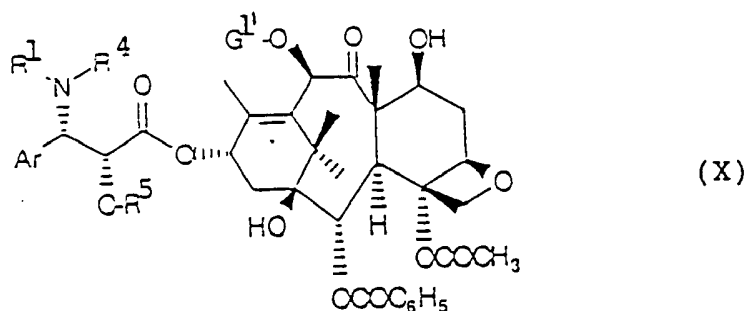


v ktorom Ar, R¹, R⁴ a G¹ majú vyššie uvedené významy a R⁵ má vyššie uvedený význam a môže okrem toho znamenať ešte atóm vodíka.

Reakcia sa všeobecne uskutočňuje v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahrňujúcej étery (tetrahydrofurán, diizopropyléter, metyl-terc-butyléter) a nitrily (acetonitril), použitom samostatne alebo v zmesi pri teplote medzi 20 °C a teplotou varu reakčnej zmesi.

Zlúčenina všeobecného vzorca IX sa môže získať pôsobením derivátu kyseliny trifluórmétánsulfónovej, akým je anhydrid

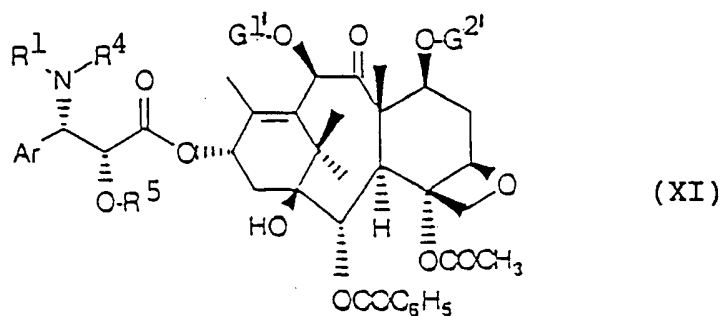
alebo N-fenyltrifluórmétánsulfónimid alebo N-fenyltrifluór-
metánsulfónimid, na taxoid všeobecného vzorca X



v ktorom A_r , R^1 , R^4 a G^1 majú vyššie uvedené významy a R^5 má vyššie uvedený význam.

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

Taxoid všeobecného vzorca X, v ktorom G^1 znamená atóm vodíka, acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, sa môže získať zo zlúčeniny všeobecného vzorca XI



v ktorom Ar, R^1 a R^4 majú vyššie uvedené významy, R^5 má vyššie uvedený význam a G^1 znamená acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu alebo ochrannú skupinu hydroxy-funkcie a G^2 znamená ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, nahradením ochrannej skupiny G^2 a prípadne G^1 atómami vodíka.

Skupinami G^1 a G^2 , v prípade, že znamenajú ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, sú s výhodou 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová skupina, 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylová skupina, trialkylsilylová skupina, dialkylarylsilová skupina, alkyldiarylsilylová skupina alebo triarylsilylová skupina, pričom v posledných uvedených silylových skupinách alkylové zvyšky obsahujú po 1 až 4 uhlíkových atómov a arylovými zvyškami sú s výhodou fenylové zvyšky.

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

V prípade, že G^2 znamená silylovanú skupinu a G^1 znamená alkanoylovú skupinu (acetylovú skupinu), alkoxyacetylovú skupinu (metoxyacetylovú skupinu) alebo alkylovú skupinu (metylovú skupinu), potom sa nahradenie ochrannej skupiny G^2 atómom vodíka môže uskutočniť pri použití napríklad plynného chlorovodíka v etanolovom roztoku pri teplote blízkej 0 °C alebo pôsobením komplexu kyseliny fluorovodíkovej a trietylaminu alebo komplexu kyseliny fluorovodíkovej a pyridínu v organickom rozpúšťadle, akým je dichlórmétán, tetrahydrofurán alebo acetonitril, pri teplote blízkej 20 °C a pri podmienkach, ktoré neatakujú zvyšok molekuly.

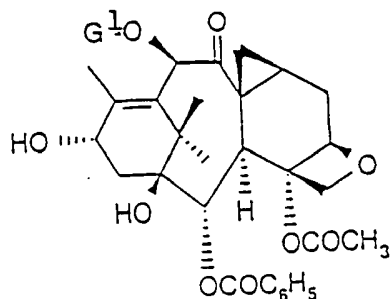
V prípade, že R^4 a R^5 tvoria spoločne oxazolidínový kruh všeobecného vzorca VII, v ktorom R^6 znamená atóm vodíka a R^7 znamená substituovanú fenylovú skupinu, potom spracovanie v kyslom prostredí vedie k produktu všeobecného vzorca X, v ktorom R^4 a R^5 každý znamená atóm vodíka. Je teda nevyhnutné selektívne chrániť hydroxy-funkciu skupinou $-O-R^5$ v zlúčenine všeobecného vzorca X, s výhodou vo forme silylovanej skupiny a to ešte pred prípravou zlúčeniny všeobecného vzorca IX.

Zlúčenina všeobecného vzorca XI, v ktorom $G^{1'}$ znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, sa môže získať pri podmienkach opísaných v európskych patentoch EP 0 336 840 a EP 0 336 841 a v medzinárodnej prihláške PCT/WO 92 09 589 esterifikáciou baccatinu III alebo 10-descetylbaaccatinu III, ktorých hydroxy-fukcie v polohe 7 resp. 10 sú chránené, pričom platí, že pre získanie zlúčeniny všeobecného vzorca XI, v ktorom $G^{1'}$ znamená alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, je nevyhnutné predbežne uviesť do reakcie 10-deacetylbaaccatin III chránený v polohe 7, výhodne silylovanou skupinou, s halogenidom kyseliny alkoxyoctovej alebo s alkylhalogenidom.

Všeobecne sa zavedenie alkoxyacetylovej skupiny uskutočňuje tak, že sa 10-desacetylbaaccatin III chránený v polohe 7 uvedie do reakcie s halogenidom kyseliny alkoxyoctovej v zásaditom organickom rozpúšťadle, akým je pyridín, pri teplote blízkej 20 °C.

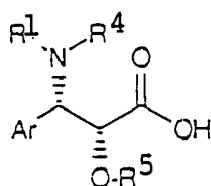
Všeobecne sa zavedenie alkylovej skupiny uskutočňuje reakciou 10-desacetylbaaccatinu III chráneného v polohe 7 a metalovaného v polohe 10, napríklad hydridom alkalického kovu (hydridom sodným) alebo alkylidom kovu (butyllítom), s alkylhalogenidom.

2) Esterifikáciou zlúčeniny všeobecného vzorca XII



(XII)

v ktorom G^1 má vyššie uvedený význam, pri použití kyseliny všeobecného vzorca XIII



(XIII)

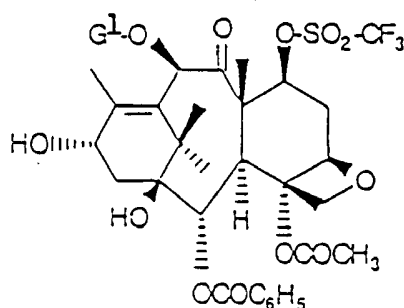
v ktorom Ar, R^1 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedené významy, alebo derivátu tejto kyseliny.

Uvedená esterifikácia pri použití kyseliny všeobecného vzorca XIII sa môže uskutočniť v prítomnosti kondenzačného činidla (karbodiimidu, reaktívneho karbonátu) a aktivačného činidla (aminopyridínu) v organickom rozpúšťadle (éter, ester, ketón, nitril, alifatický uhľovodík, halogénovaný alifatický uhľovodík, aromatický uhľovodík) pri teplote medzi -10 až 90 °C.

Táto esterifikácia sa môže tiež uskutočniť pri použití kyseliny všeobecného vzorca XIII vo forme anhydridu v prítomnosti aktivačného činidla (aminopyridínu) v organickom rozpúšťadle (éter, ester, ketón, nitril, alifatický uhľovodík, halogénovaný alifatický uhľovodík, aromatický uhľovodík) pri teplote medzi 0 až 90 °C.

Uvedená esterifikácia sa môže tiež uskutočniť pri použití kyseliny všeobecného vzorca XIII vo forme halogenidu alebo vo forme anhydridu s alifatickou alebo aromatickou kyselinou, prípadne pripraveného in situ, v prítomnosti zásady (terciárneho alifatického amínu) v organickom rozpúšťadle (éter, ester, ketón, nitril, alifatický uhľovodík, halogénovaný alifatický uhľovodík, aromatický uhľovodík) pri teplote medzi 0 až 80 °C.

Zlúčenina všeobecného vzorca XII sa môže získať pôsobením halogenidu alkalického kovu (chloridu sodného, fluoridu draselného) alebo azidu alkalického kovu (azidu sodného) alebo kvartérnej amóniovej soli alebo fosforečnanu alkalického kovu na zlúčeninu všeobecného vzorca XIV



(XIV)

v ktorom G^1 má vyššie uvedený význam.

Všeobecne sa uvedená reakcia uskutočňuje v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahrňujúcej étery (tetrahydrofurán, diizopropyléter, metyl-terc.butyléter) a nitrily (acetonitil) a použitom samostatne alebo v zmesi pri teplote medzi 20 °C a teplotou varu reakčnej zmesi.

Zlúčenina všeobecného vzorca XIV, v ktorom G^1 znamená atóm vodíka, alkanoylovú skupinu (acetylovú skupinu), alkoxyacetylovú skupinu (metoxyacetylovú skupinu) alebo alkylovú skupinu (metylovú skupinu), sa môže získať pôsobením derivátu kyseliny trifluórmétánsulfónovej, akým je anhydrid alebo N-fenyltrifluórmétánsulfónimid, na baccatin III alebo 10-desacetylbaccatin III, ktoré sa môžu extrahovať známymi spôsobmi z listov tisu (*Taxus baccata*), a následným prípadným

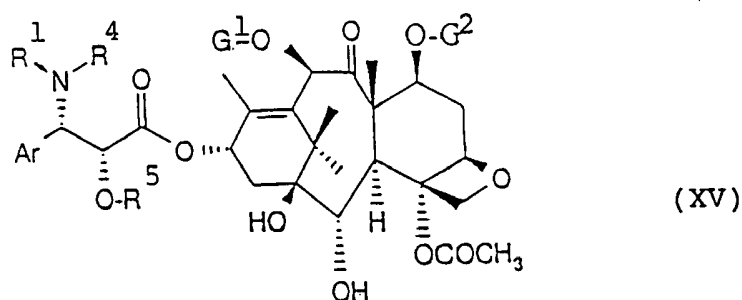
zavedením ochrannej skupiny do polohy 10, pričom platí, že pre získanie zlúčeniny všeobecného vzorca XIV, v ktorom G^1 znamená alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, je nevyhnutné predbežne uviesť do reakcie 10-desacetylbaecatin III chránený v polohe 7, výhodne silylovou skupinou, s halogenidom kyseliny alkoxyoctovej alebo s alkylhalogenidom.

Všeobecne sa reakcia derivátu kyseliny trifluórmétánsulfónovej uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle (prípadne halogénované alifatické uhľovodíky, aromatické uhľovodíky) v prítomnosti organickej zásady, ako je alifatický terciárny amín (trietylamin) alebo pyridín, pri teplote medzi -50 až 20 °C.

Všeobecne sa zavedenie alkoxyacetylovej skupiny uskutočňuje reakciou 10-desacetylbaecatinu III, chráneného v polohe 7, s halogenidom kyseliny alkoxyoctovej v zásaditom organickom rozpúšťadle, ako je pyridín, pri teplote blízkej 20 °C.

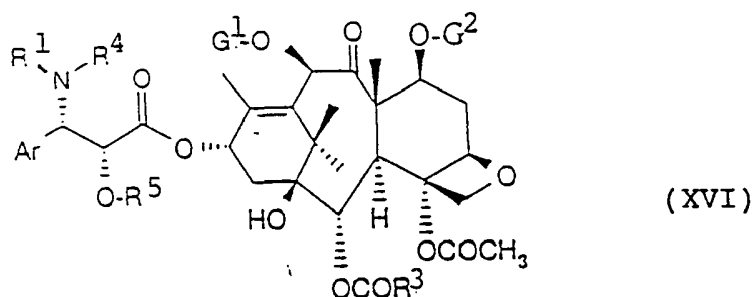
Všeobecne sa zavedenie alkylovej skupiny uskutočňuje reakciou 10-desacetylbaecatinu III, chráneného v polohe 7 a metalovaného v polohe 10, napríklad pri použití hydridu alkalického kovu (hydridu sodného) alebo alkylidu kovu (butyllítia), s alkylhalogenidom.

Nové zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu podľa vynálezu získať esterifikáciou zlúčeniny všeobecného vzorca XV

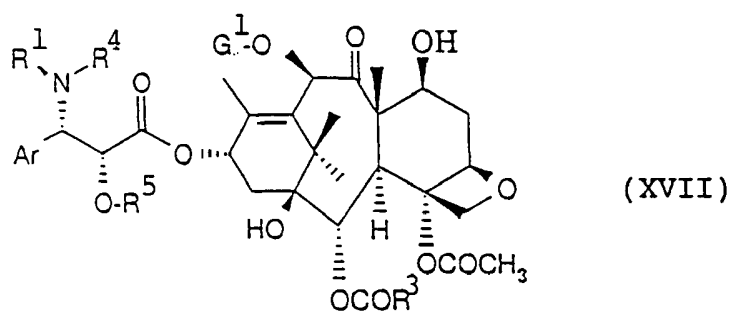


v ktorom Ar, R^1 , R^4 , R^5 a G^1 majú vyššie uvedené významy a G^2 znamená ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, zvolenú výhodne

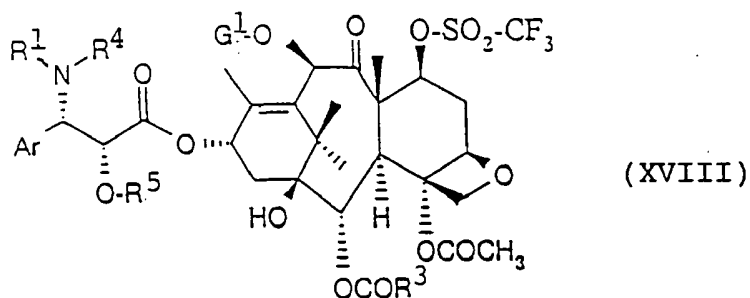
z množiny zahrňujúcej trialkylsilylovú skupinu, dialkylarylsilylovú skupinu, alkyldiarylsilylovú skupinu a triarylsilylovú skupinu, pričom v uvedených silylových skupinách alkylové zvyšky obsahujú 1 až 4 uhlíkové atómy a arylovými zvyškami sú s výhodou fenylové zvyšky, pri použití kyseliny všeobecného vzorca III za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XVI



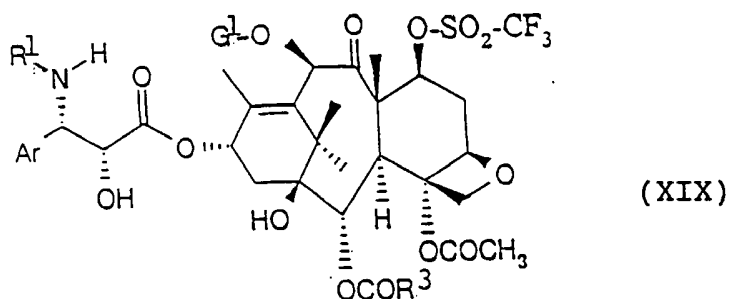
v ktorom Ar, R¹, R³, R⁴, R⁵, G¹ a G² majú vyššie uvedené významy, pričom selektívne nahradenie ochrannnej skupiny G² v tejto zlúčenine atómom vodíka vedie k zlúčenine všeobecného vzorca XVII



v ktorom Ar, R¹, R³, R⁴, R⁵ a G¹ majú vyššie uvedené významy, ktorá sa pôsobením derivátu kyseliny trifluórmetánsulfónovej, akým je anhydrid alebo N-feynltrifluórmetánsulfónimid, prevedie na zlúčeninu všeobecného vzorca XVIII



v ktorom Ar, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a G^1 majú vyššie uvedené významy, pričom nahradením ochranných skupín reprezentovaných R^5 alebo R^4 a R^5 atómami vodíka sa získa zlúčenina všeobecného vzorca XIX



v ktorom Ar, R^1 , R^3 a G^1 majú vyššie uvedené významy, ktorá sa pôsobením halogenidu alkalického kovu (chloridu sodného, fluoridu draselného, chloridu sodného) alebo azidu alkalického kovu (azidu sodného) alebo kvartérnej amóniovej soli alebo fosforečnanu alkalického kovu prevedie na zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorom R znamená acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, ktorá sa môže previesť na zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorom R znamená atóm vodíka.

Esterifikácia zlúčeniny všeobecného vzorca XV pomocou kyseliny všeobecného vzorca III sa uskutočňuje pri podmienkach opísaných pre esterifikáciu zlúčeniny všeobecného vzorca II kyselinou všeobecného vzorca III v predchádzajúcej časti opisu.

Nahradenie ochrannej skupiny G^2 atómom vodíka sa všeobecne uskutočňuje reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XVI kyselinou fluorovodíkovou alebo kyselinou trifluóroctovou v prítomnosti organickej zásady, ako je pyridín alebo terciárny alifatický amín, v organickom rozpúšťadle, ako je éter (tetrahydrofurán) alebo nitril (acetonitril).

Prevedenie zlúčeniny všeobecného vzorca XVII na zlúčeninu všeobecného vzorca XVIII sa uskutočňuje pri podmienkach opísaných v predchádzajúcej časti opisu na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca IX zo zlúčeniny všeobecného vzorca X.

Nahradenie ochranných skupín reprezentovaných R^5 alebo R^4 a R^5 sa uskutočňuje pri podmienkach, ktoré boli opísané v predchádzajúcej časti opisu pre nahradenie ochranných skupín zlúčeniny vzorca IV.

Prevedenie zlúčeniny všeobecného vzorca XIX na zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorom R znamená alkanoylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, sa uskutočňuje pri podmienkach opísaných v predchádzajúcej časti opisu pre prevedenie zlúčeniny všeobecného vzorca IX na zlúčeninu všeobecného vzorca VIII.

Prípadné nahradenie skupiny R zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R znamená alkanoylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, atómom vodíka sa môže uskutočniť pri podmienkach opísaných v predchádzajúcej časti opisu pre nahradenie ochranných skupín zlúčeniny všeobecného vzorca IV atómami vodíka.

Zlúčenina všeobecného vzorca XV sa môže získať pri podmienkach opísaných v medzinárodnej prihláške PCT

WO 94/20484.

Nové zlúčeniny všeobecného vzorca I získané uskutočnením spôsobu podľa vynálezu sa môžu prečistiť známymi metódami, akými sú kryštalizácia alebo chromatografia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I majú pozoruhodné biologické vlastnosti.

Meranie ich biologickej účinnosti in vitro sa uskutočňuje pri použití tubulínu extrahovaného z mozgu ošípaných metódou podľa M. L. Shelanskiho a kol., opísanou v Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765 - 768 (1973). Štúdium depolymerizácie mikrotubulí v tubulíne sa uskutočňuje metódou podľa G. Chauviera a kol., opísanou v C. R. Acad. Sci., 293, ser. II, 501 - 503 (1981). Pri tejto štúdii sa dokázalo, že zlúčeniny všeobecného vzorca I sú aspoň rovnako tak účinné ako taxol alebo Taxoter.

In vivo sa zistilo, že zlúčeniny všeobecného vzorca I sú účinné u myší s navrhovaným melanómom B16 v dávkach medzi 1 až 10 mg/kg pri intraperitoneálnom podaní, pričom sú tieto zlúčeniny účinné i voči ostatným tekutým alebo pevným nádorom.

Nové zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú účinnosť voči nádorom, ktoré sú rezistentné voči Taxolu[®] alebo Taxoteru[®]. Takéto nádory zahŕňujú nádory časti hrubého čreva, ktoré majú zvýšenú expresiu génu mdm (génu globálnej rezistencie voči účinným látkam). Globálna rezistencia voči účinným látkam je termín, ktorý sa zvyčajne vzťahuje na rezistenciu nádoru voči účinným látkam s rozdielnou chemickou štruktúrou a s rôznym mechanizmom účinku. Taxoidy sú všeobecne známe tým, že sú vo výraznej miere rozpoznané experimentálnymi nádormi, ako napríklad P338/DOX, čo je bunkový rad vybraný pre svoju rezistenciu voči doxorubicínu (DOX) a exprimujúci uvedený gén mdm 1.

V nasledujúcej časti opisu bude vynález bližšie objasnený pomocou príkladov jeho konkrétneho uskutočnenia, pričom tieto príklady majú iba ilustračný charakter a v ničom neobmedzujú

rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený patentovými nárokmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

K roztoku 91,5 mg (2R,3S)-4 α ,10 β -diacetoxy-2 α -(4-fluórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu v 0,2 cm³ dichlórmétanu, udržiavanému pod atmosférou argónu, sa pridá 12,5 mg hydrogénuhličitanu sodného a potom ešte po kvapkách a pri teplote blízkej 20 °C roztok 32 mg di-terc.butyldikarbonátu v 0,1 cm³ dichlórmétanu. Získaný roztok sa mieša počas 22 hodín pri teplote blízkej 20 °C, potom sa k nemu pridá 0,5 cm³ destilovanej vody a 5 cm³ dichlórmétanu. Vodná fáza sa extrahuje 0,5 cm³ dichlórmétanu. Organické fázy sa spoja, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 99,2 mg žltého krehkého produktu, ktorý sa prečistí preparatívnu chromatografiou na 6 doskách s tenkou vrstvou silikagélu (Kieselgel 60F254, Merck, hrúbka vrstvy 0,25 mm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou metanolu a dichlórmétanu v objemovom pomere 9 : 98, pričom sa eluovanie uskutočňuje dvakrát. Po eluovaní zóny zodpovedajúcej požadovanému produktu zmesou metanolu a dichlórmétanu v objemovom pomere 10 : 90 a odparení eluátu pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote blízkej 40 °C sa získa 32,7 mg 4 α ,10 β -diacetoxy-2 α -(4-fluórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu s konfiguráciou (2R,3S) vo forme bieleho krehkého produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃, chemické posuny v ppm)

1,28 (s, 3H, : -CH₃ v 16 alebo 17), 1,30s, 9H: -C(CH₃)₃,
1,37 (mt, 1H: -H, v 7), 1,58 (s, 3H: -CH₃ v 16 alebo 17, 1,68

a 2,25 (t a m, 1H každý: CH_2 cyklopropánu), 1,87 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ v 18), 2,12 a 2,47 (d a td, 1H každý: CH_2 v 6), 2,22 (s, 3H: $-\text{COCH}_3$ v 10), 2,22 a 2,40 (m, 1H každý: $-\text{CH}_2$ v 14), 2,38 (s, 3H: $-\text{COCH}_3$ v 4), 3,26 (s šir., 1H: $-\text{OH}$ v 2'), 4,05 a 4,30 (d, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ v 20), 4,10 (d, 1H: $-\text{H}$ v 3), 4,64 (s šir., 1H: $-\text{H}$ v 2'), 4,75 (d, 1H: $-\text{H}$ v 5), 5,30 (d šir., 1H: $-\text{H}$ v 3), 5,31 (d, 1H: $-\text{CONH}-$), 5,65 (d, 1H: $-\text{H}$ v 2), 6,29 (t šir., 1H: $-\text{H}$ v 13), 6,32 (s, 1H: $-\text{H}$ v 10), 7,20 [t, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{F}$ ($-\text{H}$ v 3 a $-\text{H}$ v 5)], od 7,30 do 7,45 (mt, 5H: C_6H_5 v 3'), 8,19 [dd, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{F}$ ($-\text{H}$ v 2 a $-\text{H}$ v 6)].

(2R,3S)-4 α ,10 β -diacetoxy-2 α -(4-fluórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom:

Roztok 130 mg (4R,5S)-4 α ,10 β -2 α -(4-fluórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu v 1,3 cm^3 kyseliny mravčej sa mieša počas 2 hodín pri teplote blízkej 20 °C, potom sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 30 °C. Získaný biely krehký produkt sa priamo prečistí chromatografiou pri atmosferickom tlaku na 40 g silikagélu (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 2,5 cm pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou metanolu a dichlórmetánu (elučný gradient od 2,5 : 97,5 do 5 : 95 objemovo). Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa spoja a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 91,5 mg (2R,3S)-diacetoxy-4 α ,10 β -2 α -(4-fluórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu vo forme bieleho krehkého produktu.

(4R,5S)-4 α ,10 β -diacetoxy-2 α -(4-fluórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -yl-3-terc.-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom:

K roztoku 190 mg (4R,5S)-4 α ,10 β -diacetoxy-5 β ,20-epoxy-1 β ,2 α -dihydroxy-7 β ,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu v 4 cm³ bezvodého tetrahydrofuránu udržiavaného pod atmosférou argónu, sa postupne pridá pri teplote blízkej -78 °C 0,38 cm³ 1,3 M roztoku n-butyllítia v hexáne a potom 0,0585 cm³ 4-fluórbenzoylchloridu. Získaný roztok sa mieša počas 45 minút pri teplote blízkej -78 °C, potom sa k nemu postupne pridá pri tej istej teplote 0,38 cm³ 1,3 M roztoku n-butyllítia v hexáne a potom 0,0585 cm³ 4-fluórbenzoylchloridu. Roztok sa ďalej mieša počas 35 minút pri teplote blízkej -78 °C, a následne sa k nemu pridá 1 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Reakčná zmes sa nechá vystúpiť na teplotu blízku 20 °C v priebehu 15 minút. Po dekantácii sa vodná fáza dvakrát extrahuje 1 cm³ etylacetátu. Zlúčené organické fázy sa vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a potom sa zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 245 mg žltého oleja, ktorý sa prečistí chromatograficky na 40 g silikagélu (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 2,5 cm pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou metanolu a dichlórmetánu (elučný gradient v objemových dieloch od 0,5 : 99,5 do 2,5 : 97,5). Frakcie obsahujúci len požadovaný produkt sa spoja a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 130 mg (4R,5S)-4 α ,10 β -2 α -(4-fluórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu vo forme bieleho krehkého produktu.

(4R,5S)-4 α ,10 β -diacetoxy-5 β ,20-epoxy-1 β ,2 α -dihydroxy-7 β ,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom:

Uskutoční sa elektrochemická redukcia (4R,5S)-4 α ,10 β -2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu v elektrolyzérovej komore s nasledujúcimi charakteristikami:

- elektrolyzérovou komorou je sklenená nádoba s obsahom 100 cm³ rozdelená na dva priestory katiónmeničovou membránou,
- katódou je hladina ortuti, ktorej účinný povrch predstavuje asi 4 cm²,
- anódou je platinová mriežka,
- referenčnou elektródou je nasýtená kalomelová elektróda.

Do katódového priestoru sa zavedie 10 cm³ roztoku obsahujúceho:

(4R,5S)-4 α ,10 β -diacetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -yl-3-terc.-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylát	27,3 mg
tetraetylamónium-tetrafluórborát	
množstvo potrebné na dosiahnutie	0,15 M/l
tetraetylamóniumacetát	
množstvo potrebné na dosiahnutie	0,05 M/l
kyselina octová	
množstvo potrebné na dosiahnutie	0,05 M/l
metanol	
množstvo potrebné na dosiahnutie	10 cm ³

Do anódového priestoru sa zavedie 10 cm³ 0,1 M vodného roztoku kyseliny sírovej.

Po odvzdušnení roztoku 10 minútovým prebublávaním prúdom argónu, pričom toto prebublávanie sa potom vykonáva po celý čas elektrolýzy, sa potenciál katódy voči referenčnej elektró-

de nastaví na hodnotu -1,95 V.

Roztok sa potom elektrolyzuje počas 54 minút t. j. času nevyhnutného na dosiahnutie 100 °C. Po zahustení do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote blízkej 35 °C sa zvyšok vytrepe 10 cm³ etylacetátu a 10 cm³ destilovanej vody. Po extrakcii a dekantácii sa vodná fáza extrahuje dvakrát 5 cm³ etylacetátu. Organické vrstvy sa spoja, premyjú 10 cm³ 0,2 M vodného fosfátového pufru (pH = 7), vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a potom sa zahustia do sucha pri zníženom tlaku. Takto sa získa 24 mg svetložltého krehkého produktu, ktorý sa prečistí preparatívnou chromatografiou na 4 doskách s tenkou vrstvou silikagélu (Kieselgel 60F254, Merck, hrúbka vrstvy 0,25 mm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou metanolu, acetonitrilu a dichlórmétanu v objemovom pomere 5 : 5 : 90. Po indikácii škvrny pod ultrafialovým svetlom (254 nm) a eluovaní zóny zodpovedajúcej hlavnému produktu zmesou metanolu-dichlórmétanu v objemovom pomere 1 : 1 a po odparení pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote blízkej 40 °C sa získa 9,6 mg (4R,5S)-4 α ,10 β -diacetoxy-5 β ,20-epoxy-1 β ,2 α -dihydroxy-7 β ,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -yl-3-terc.-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu vo forme bieleho krehkého produktu.

(4R,5S)-4 α ,10 β -diacetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom:

Roztok (4R,5S)-4 α ,10 β -diacetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β -trifluórmétánsulfonát-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu v 20 cm³ bezvodého acetonitrilu a 4 cm³ bezvodého tetrahydrofuránu, udržiavaného pod atmosférou argónu, sa pridajú 4 g chloridu sodného a 300 mg molekulárneho sita 4 A v aktivovanom práškovom stave. Reakčná zmes sa zahrieva počas 2 hodín za miešania a pod argónovou atmosférou pri teplote blízkej 80 °C, potom sa ochladí na teplotu blízku 20 °C a prefiltruje sa cez sklenenú fritu vyloženú celitom. Fitrát sa zahustí do

sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote blízkej 40 °C. Takto sa získa 4,9 g hnedooranžového zvyšku, ktorý sa prečistí chromatografiou pri atmosferickom tlaku na 40 g silikagél (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 4,5 cm pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a dichlórmetánu (elučný gradient v objemových dieloch od 0 : 100 do 10 : 90). Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 1,35 g (4R,5S)-4 α ,10 β -diacetoxi-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu vo forme bieleho krehkého produktu.

(4R,5S)-4 α ,10 β -diacetoxi-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β -trifluórmétánsulfonát-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom:

K roztoku 3,85 g 4 α ,10 β -diacetoxi-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β ,7 β -dihydroxy-9-oxo-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu s konfiguráciou (4R,5S) v 40 cm³ bezvodého dichlórmetánu, udržiavaného pod argónovou atmosférou, sa pridá 1,3 cm³ pyridínu a 100 mg molekulárneho síta 4 A v aktívnej práškovej forme. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu blízku -30 °C. Potom sa pomaly pridá 1,2 cm³ bezvodého anhydridu kyseliny trifluórmétánsulfónovej a zmes sa mieša pri teplote blízkej 0 °C počas jednej hodiny. Zmes sa opätovne ochladí na teplotu blízku -30 °C, následne sa pridá 1,2 cm³ anhydridu kyseliny trifluórmétánsulfónovej a zmes sa ďalej mieša počas jednej hodiny pri teplote blízkej 0 °C, potom sa k nej pridá 10 cm³ destilovanej vody. Reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu asi 20 °C a prefiltruje sa cez sklenenú fritu vyloženú celitom. Sklenená fritá sa potom prepláchne 50 cm³ zmesi etylacetátu a dichlórmetánu v objemovom pomere 1 : 1. Vodná fáza sa oddelí dekantáciou a potom sa extrahuje 10 cm³ dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a potom zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 4,39 g žltého pevného produktu, ktorý sa

prečistí chromatografiou pri atmosferickom tlaku na 350 g silikagélu (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 4,5 cm pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a dichlórmetánu (elučný gradient v objemových dieloch od 0 : 100 do 5 : 95). Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa spoja a zahustia pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa (4R,5S)-4 α ,10 β -2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β -trifluórmétánsulfonát-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu vo forme bieleho krehkého produktu.

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

Príklad 2

K roztoku 500 mg (2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-1 β ,2 α -dihydroxy-5 β ,20-epoxy-10 β -metoxyacetoxy-9-oxo-7 β -trietylsilyloxy-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu v 7 cm³ tetrahydrofuránu udržiavaného za miešania a pod argónovou atmosférou, sa postupne pridá pri teplote blízkej -78 °C 0,9 cm³ 1,4 M roztoku n-butyllítia v hexáne a 279 mg 3-trifluórmetoxybenzoylchloridu. Takto získaný roztok sa mieša počas 45 minút, potom sa k nemu pridá 10 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Reakčná zmes sa potom nechá zahriať na teplotu blízku 20 °C počas jednej hodiny. Získaný roztok sa naleje do zmesi 50 cm³ etylacetátu a 50 cm³ nasýteného roztoku chloridu amónneho. Vodná fáza sa oddelí dekantáciou a potom sa extrahuje dvakrát 50 cm³ etylacetátu. Organické fázy sa spoja, premyjú 50 cm³ destilovanej vody a potom sa vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Získa sa 620 mg bieleho krehkého produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky na 200 g silikagélu (0,063 až 0,2 mm) obsiahnutého kolóne s priemerom 2 cm pri použití

elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a cyklohexánu v objemovom pomere 10 : 90, pričom sa odoberajú frakcie s objemom 30 cm³. Frakcie obsahujúci iba požadovaný produkt sa spoja a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Získa sa 244 mg (2R,4S,5R)-4α-acetoxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-10β-metoxycetoxy-9-oxo-7β-triethylsilyloxy-2α-(3-trifluórmetoxybenzoyloxy)-11-taxén-13α-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu vo forme bieleho krehkého produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm)

0,59 (q, J = 7,5 Hz, 6H: SiCH₂ etyl), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 9H: CH₃ etyl), 1,08 (s, 9H: (CH₃)₃), 1,19 (s, 3H: CH₃), 1,21 (s, 3H: CH₃), 1,62 (s, 1H: OH v 1), 1,67 (s, 3H: CH₃), 1,70 (s, 3H: CH₃), 1,83 (s, 3H: COCH₃), 1,85 a 2,50 (2mts, 1H každý: CH₂ v 6), 2,08 a 2,19 (2dd, J = 19 a 9Hz, 1H každý: CH₂ v 14), 3,53 (s, 3H: OCH₃), 3,73 (d, J = 7 Hz, 1H: H v 3), 3,84 (s, 3H: ArOCH₃), 4,07 a 4,22 (2d, J = 8,5 Hz, 1H každý: CH₂ v 20), 4,18 (AB limit., J = 16 Hz, 2H: OCOCH₂O), 4,43 (dd, J = 11 a 6,5 Hz, 1H: H v 7), 4,58 (d, J = 5 Hz, 1H: J v 2'), 4,87 (d, šir., J = 10 Hz, 1H: H v 5), 5,43 (mt, 1H: H v 3'), 5,62 (d, J = 7 Hz, 1H: H v 2), 6,07 (t, šir., J = 9 Hz, 1H: H v 13), 6,40 (mt, 1H: H v 5'), 6,46 (s, 1H: H v 10), 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H: H aromatické v orto k OCH₃), od 7,30 do 7,50 (mt, 7H: H aromatické a H aromatické v meta k OCH₃), 7,49 (d šir., J = 7,5 Hz, 1H: H v 4 aromatika v 2), 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H: H v 5 aromatika v 2), 7,90 (s šir., 1H: H v 2 aromatika v 2), 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H: H v 6 aromatika v 2).

K roztoku 240 mg 4α-acetoxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-10β-metoxycetoxy-9-oxo-7β-triethylsilyloxy-2α-(3-trifluórmetoxybenzoyloxy)-11-taxén-13α-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidínkarboxylátu v 4 cm³ dichlórmetánu sa pridá pri teplote blízkej 20 °C 3,3 cm³ komplexu trietylamínu a kyseliny fluorovodíkovej. Reakčné zmes sa mieša počas 4 hodín pri teplote blízkej 20 °C, potom sa k nej pridá

10 cm³ dichlórmetánu a 50 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa dekantuje, dvakrát premyje 50 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného a potom sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Získa sa 205 mg (2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-1 β ,7 β -dihydroxy-5 β ,20-epoxy-10 β -metoxyacetoxy-9-oxo-2 α -(3-trifluórmetoxybenzoyloxy)-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxifynyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu vo forme bieleho krehkého produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm)

1,06 (s, 9H: (CH₃)₃), 1,24 (s, 3H: CH₃), 1,28 (s, 3H: CH₃), 1,56 (s, 3H: CH₃), 1,85 (s, 3H: COCH₃), 1,85 a 2,53 (2mts, 1H každý: CH₂ v 6), 2,08 a 2,21 (2dd, J = 16 a 9 Hz, 1H každý: CH₂ v 14), 2,35 (mf, 1H: OH v 1), 3,53 (s, 3H: OCH₃), 3,72 (d, J = 7 Hz, 1H: H v 3), 3,83 (s, 3H: ArOCH₃), 4,08 a 4,22 (2d, J = 8,5 Hz, 1H každý: CH₂ v 20), 4,25 (AB limit., J = 16 Hz, 2H: OCOCH₂O), 4,37 (dd, J = 11 a 8 Hz, 1H: H v 7), 4,58 (d, J = 5 Hz, 1H: J v 2'), 4,90 (d, šir., J = 10 Hz, 1H: H v 5), 5,43 (mt, 1H: H v 3'), 5,62 (d, J = 7 Hz, 1H: H v 2), 6,13 (t šir., J = 9 Hz, 1H: H v 13), 6,31 (s, 1H: H v 10), 6,39 (mt, 1H: H v 5'), 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H: H aromatické v orto k OCH₃), od 7,30 do 7,50 (mt, 7H: H aromatické a H aromatické v meta k OCH₃), 7,49 (d šir., J = 7,5 Hz, 1H: H v 4 aromatika v 2), 7,54 (t, J = 7,5 Hz, 1H: H v 5 aromatika v 2), 7,90 (s šir., 1H: H v 5 aromatika v 2), 7,88 (s šir 1H: H v 2 aromatika v 2), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H: H v 6 aromatika v 2).

K roztoku 200 mg (2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-1 β ,7 β -dihydroxy-5 β ,20-epoxy-10 β -metoxyacetoxy-9-oxo-2 α -(3-trifluórmetoxybenzoyloxy)-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxifynyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu v 3 cm³ bezvodého dichlórmetánu a 0,120 cm³ pyridínu udržiavanému pod argónovou atmosférou, sa pri teplote blízkej 0 °C pridá po kvapkách 0,125 cm³ anhydridu kyseliny trifluórmetánsulfónovej. Získaný

oranžový roztok sa mieša počas 20 minút pri teplote blízkej 0 °C, potom sa k nemu pridajú 3 cm³ vody a 30 cm³ dichlórmetánu. Organická fáza sa dekantuje, dvakrát premyje 20 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší sa nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Získa sa 233 mg produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky na 200 mg silikagélu (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 2 cm pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 98 : 2, pričom sa odoberajú frakcie s objemom 10 cm³. Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa spoja a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Získa sa 192 mg (2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-10 β -metoxyacetoxy-9-oxo-7 β -trifluórmetánsulfonyloxy-2 α -(3-trifluórmetoxybenzoyloxy)-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxifyenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu vo forme bieleho krehkého produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm)

1,07 (s, 9H: (CH₃)₃), 1,18 (s, 3H: CH₃), 1,20 (s, 3H: CH₃), 1,65 (s, 1H: OH v 1), 1,72 (s, 3H: CH₃), 1,84 (s, 3H: CH₃), 1,92 (s, 3H: COCH₃), 2,07 a od 2,10 do 2,25 resp. dd, J = 16 a 9 Hz), mt, 1H každý: CH₂ v 14), od 2,10 až 2,25 a 2,83 (2mts, 1H každý: CH₂ v 6), 3,52 (s, 3H: OCH₃), 3,83 (s, 3H: ArOCH₃), 3,85 (mt, 1H: H v 3), 4,08 a 4,26 (2d, J = 8,5 Hz, 1H každý: CH₂ v 20), 4,14 a 4,22 (2d, J = 16Hz, 2H: OCOCH₂O), 4,56 (d, J = 5Hz, 1H: H v 2'), 4,86 (d šir., J = 10 Hz, 1H: H v 5), 5,43 (dd, J = 11 a 8 Hz, 1H: H v 7), 5,46 (mt, 1H: H v 3'), 5,66 (d, J = 7 Hz, 1H: H v 2), 6,06 (t šir., J = 9 Hz, 1H: H v 13), 6,40 (mt, 1H: H v 5'), 6,63 (s, 1H: H v 10), 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H: H aromatické v orto k OCH₃), od 7,30 do 7,50 (mt, 7H: H aromatické a H aromatické v meta k OCH₃), 7,50 (d šir., J = 7,5 Hz, 1H: H v 4 aromatika v 2), 7,56 (t, J = 7,5 Hz, 1H: H v 5 aromatika v 2), 7,89 (s šir., 1H: H v 2 aromatika v 2), 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H: H v 6 aromatika v 2).

Roztok 190 mg (2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-10 β -metoxyacetoxy-9-oxo-7 β -trifluórmétánsulfonyloxy-2 α -(3-trifluórmetoxybenzoyloxy)-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu v 3,2 cm³ 0,1 N roztoku chlorovodíka v etanole sa mieša pri teplote 20 °C počas 20 hodín. Reakčná zmes sa potom zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Získaný surový produkt sa rozpustí v 50 cm³ dichlórmetánu a 50 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Organická fáza sa oddelí dekantáciou a potom sa extrahuje dvakrát 50 cm³ dichlórmetánu. Organické fázy sa spoja, premyjú sa 50 cm³ destilovanej vody a potom sa vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Získa sa 175 mg bieleho krehkého produktu, ktorý sa prečistí preparatívnou chromatografiou na doske s tenkou vrstvou silikagélu s hrúbkou 0,5 mm pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 94 : 6. Získa sa 66 mg (2R,3S)-4 α -acetoxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-10 β -metoxyacetoxy-9-oxo-7 β -trifluórmétánsulfonyloxy-2 α -(3-trifluórmetoxybenzoyloxy)-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu vo forme bieleho krehkého produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm)

1,22 (s, 3H: CH₃), 1,26 (s, 3H: CH₃), 1,37 (s, 9H: (CH₃)₃), 1,72 (s, 1H: OH v 1), 1,91 (s, 3H: CH₃), 2,07 (s, 3H: CH₃), 2,26 a 2,89 (2mts, 1H každý: CH₂ v 6), 2,36 (mt, 2H: CH₂ v 14), 2,37 (s, 3H: COCH₃), 3,36 (d, J = 5 Hz, 1H: OH v 2'), 3,54 (s, 3H: OCH₃), 3,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H: Hv 3), 4,16 a 4,26 (2d, J = 16 Hz, 2H: OCOCH₂O), 4,17 a 4,34 (2d, J = 8,5 Hz, 1H každý: CH₂ v 20), 4,62 (d šir., J = 5 Hz, 1H: H v 2'), 4,94 (d šir., J = 10 Hz, 1H: H v 5), 5,24 (d šir., J = 10 Hz, 1H: H v 3'), 5,36 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH), 5,49 (dd, J = 11 a 8 Hz, 1H: H v 7), 5,73 (d, J = 7 Hz, 1H: H v 2), 6,17 (t šir., J = 9 Hz, 1H: H v 13), 6,73 (s, 1H: H v 10), od 7,30 do 7,50 (mt, 5H: H aromatické), 7,50 (d šir.,

$J = 7,5$ Hz, 1H: H v 4 aromatika v 2), 7,57 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H: H v 5 aromatika v 2), 7,99 (s šir., 1H: H v 2 aromatika v 2), 8,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H: H v 6 aromatika v 2).

K roztoku 66 mg (2R,3S)-4 α -acetoxy-1 β -hydroxy-5 β ,20-epoxy-10 β -metoxyacetoxy-9-oxo-7 β -trifluórmetylsulfonyloxy-2 α -(3-trifluórmetyloxybenzoyloxy)-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenyl-propionátu v 0,855 cm³ acetonitrilu a 0,085 cm³ tetrahydrofuránu sa postupne pridá 200 mg molekulárneho sita 4 A v práškovej forme a 100 mg chloridu sodného. Reakčná zmes sa udržiava za miešania pri teplote blízkej 75 °C počas 5 hodín, potom sa k nej pri teplote blízkej 20 °C pridá 75 cm³ dichlórmetyanu a 50 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa dekantuje, dvakrát premyje 40 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného a potom sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Získa sa 110 mg produktu, ktorý sa prečistí preparatívnou chromatografiou na doske s tenkou vrstvou silikagélu (0,5 mm) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1. Získa sa 30 mg (2R,3S)-4 α -acetoxy-1 β -hydroxy-5 β ,20-epoxy-10 β -metoxyacetoxy-7 β ,8-metylén-19-nor-9-oxo-2 α -(3-trifluórmetyloxybenzoyloxy)-11-taxén-13 α -yl-3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-4-fenylpropionátu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm)

1,22 (s, 3H: CH₃), 1,25 (s, 3H: CH₃), 1,28 (s, 9H: (CH₃)₃), 1,38 (mt, 1H: H v 7), 1,65 a 2,25 (2mts, 1H každý: CH₂ v 19), 1,80 (s, 1H: OH v 1), 1,85 (s, 3H: CH₃), 2,09 a 2,45 (resp. d a dt, $J = 16$ Hz, a $J = 16$ a 4 Hz, 1H každý: CH₂ v 6), 2,32 (mt, 2H: CH₂ v 14), 2,32 (s, 3H: COCH₃), 3,28 (mf, 1H: v 2'), 3,49 (s, 3H: OCH₃), 4,00 a 4,27 (2d, $J = 8,5$ Hz, 1H každý: CH₂ v 20), 4,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H: H v 3), 4,18 (AB limit, $J = 16$ Hz, 2H: OCOCH₂O), 4,57 (s šir., 1H: H v 2'), 4,72 (d šir., $J = 4$ Hz, 1H: H v 5), 5,21 (d šir., $J = 10$ Hz, 1H: H v 3'), 5,30 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH), 5,62

(d, $J = 7$ Hz, 1H: H v 2), 6,19 (t šir., $J = 9$ Hz, 1H: H v 13), 6,39 (s, 1H: H v 10), od 7,25 do 7,50 (mt, 5H: H aromatické), 7,44 (d šir., $J = 7,5$ Hz, 1H: H v 4 aromatika v 2), 7,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H: H v 5 aromatika v 2), 7,99 (s šir., 1H: H v 2 aromatika v 2), 8,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H: H v 6 aromatika v 2).

Príklad 3

Zmes 300 mg (2R,3S)-4 α -acetoxy-2 α -(3-chlórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-10 β -metoxyacetoxy-9-oxo-7 β -trifluórmetánsulfonyloxy-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu, 500 mg chloridu sodného a 100 mg molekulárneho síta 4A v aktivovanej forme v 3 cm³ tetrahydrofuránu sa zahrieva pri teplote varu pod spätným chladičom počas 3 hodín. Po ochladení na teplotu blízku 20 °C sa zmes prefiltruje cez sklenenú fritu vyloženú celitom. Filtrát sa premyje 5 cm³ vody, potom sa organická fáza dekantuje a vysuší nad síranom horečnatým. Po filtrácii na sklenej frite pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote blízkej 40 °C sa získa 410 mg svetložltého krehkého produktu, ktorý sa prečistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (12 preparatívnych dosiek Merck, Kieselgel 60F254, hrúbka 0,25 mm, zavedenie na štart vo forme roztoku v dichlórmetánu) pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou metanolu a dichlórmetánu v objemovom pomere 7 : 93. Po eluovaní zóny zodpovedajúcej hlavnému produktu zmesou metanolu a dichlórmetánu v objemovom pomere 10 : 90, filtráciou cez sklenenú fritu a odparení rozpúšťadiel pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote blízkej 40 °C sa získa 136,8 mg (2R,3S)-4 α -acetoxy-2 α -(3-chlórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-10 β -metoxyacetoxy-7,8 β -metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu vo forme bieleho krehkého produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:
(400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm)

1,22 (s, 6H: CH₃), 1,26 (s, 9H: (CH₃)₃), 1,37 (mt, 1H: H v 7), 1,67 a 2,34 (2mts, 1H každý: CH₂ v 19), 1,78 (s, 1H: OH v 1), 1,85 (s, 3H: CH₃), 2,10 a 2,44 (resp. d a dt, J = 16 Hz a J = 16 a 4 Hz, 1H každý: CH₂ v 6), 2,23 (mt, 2H: CH₂ v 14), 2,34 (s, 3H: COCH₃), 3,26 (mt, 1H: v 2'), 3,49 (s, 3H: OCH₃), 3,98 a 4,27 (2d, J = 8,5 Hz, 1H každý: CH₂ v 20), 4,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H: H v 3), 4,15 a 4,22 (2d, J = 16 Hz, 2H: OCOCH₂O), 4,57 (mt, 1H: H v 2'), 4,73 (d šir., J = 4 Hz, 1H: H v 5), 5,22 (d šir., J = 10 Hz, 1H: H v 3'), 5,30 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH), 5,60 (d, J = 7 Hz, 1H: H v 2), 6,20 (t šir., J = 9 Hz, 1H: H v 13), 6,40 (s, 1H: H v 10), od 7,20 do 7,50 (mt, 5H: H aromatické), 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H: H v 5 aromatika v 2), 7,57 (d šir., J = 7,5 Hz, 1H: H v 4 aromatika v 2), 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H: H v 6 aromatika v 2), 8,14 (s šir., 1H: H v 2 aromatika v 2).

(2R,3S)-4 α -acetoxy-2 α -(3-chlórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-10 β -metoxyacetoxy-9-oxo-7 β -trifluórmétánsulfonyloxy-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom:

Roztok 770 mg (2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-2 α -(3-chlórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β -trifluórmétánsulfonyloxy-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidínkarboxylátu v 20 cm³ 0,1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v etanole sa zmieša pri teplote 5 °C počas 16 hodín. Reakčná zmes sa potom zriedi 50 cm³ dichlórmetánu a dvakrát sa premyje 10 cm³ destilovanej vody. Po extrakcii vodnej fázy 10 cm³ dichlórmetánu sa organické fázy spoja, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú cez sklenenú fritu a zahustia pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote blízkej 40 °C. Takto sa získa 710 mg žltého pevného produktu, ktorý sa prečistí chromatografiou pri atmosferickom tlaku na 50 g silikagél (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 2 cm pri použití objemového elučného gradientu od 10 : 90 do 20 : 80, pričom sa odoberajú frakcie s objemom 10 cm³. Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa spoja, zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C počas dvoch hodín. Takto sa získa 594 mg (2R,3S)-4 α -acetoxy-2 α -(3-chlór-

benzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-10 β -metoxyacetoxy-9-oxo-7 β -trifluórmétánsulfonyloxy-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu vo forme svetložltého krehkého produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl_3 , chemické posuny delta v ppm)

1,23 (s, 3H: CH_3), 1,24 (s, 3H: CH_3), 1,38 (s, 9H: $(\text{CH}_3)_3$), 1,68 (s, 1H: OH v 1), 1,90 (s, 3H: CH_3), 2,08 (s, 3H: CH_3), 2,23 a 2,88 (2mts, 1H každý: CH_2 v 6), 2,31 (mt, 2H: CH_2 v 14), 2,41 (s, 3H: COCH_3), 3,35 (mt, 1H: OH v 2'), 3,54 (s, 3H: OCH_3), 3,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H: H v 3), 4,15 a 4,35 (2d, $J = 8,5$, 1H každý: CH_2 v 20), 4,16 a 4,25 (2d, $J = 16$ Hz, 2H: OCOCH_2O), 4,64 (mt, 1H: H v 2'), 4,95 (d šir., $J = 10$ Hz, 1H: H v 5), 5,26 (d šir., $J = 10$ Hz, 1H: H v 3'), 5,37 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH), 5,48 (dd, $J = 10,5$ a 8 Hz, 1H: H v 7), 5,70 (d, $J = 7$ Hz, 1H: H v 2), 6,19 (t šir., $J = 9$ Hz, 1H: H v 13), 6,73 (s, 1H: H v 10), od 7,30 do 7,50 (mt, 5H: H aromatické), 7,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H: H v 5 aromatika v 2), 7,62 (d šir., $J = 7,5$ Hz, 1H: H v 4 aromatika v 2), 8,00 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H: H v 6 aromatika v 2), 8,11 (s šir., 1H: H v 2 aromatika v 2).

(2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-2 α -(3-chlórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β -trifluórmétánsulfonyloxy-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidínkarboxylát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom:

K roztoku 680 mg (2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-2 α -(3-chlórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β ,7 β -9-oxo-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu v 7 cm^3 dichlórmetánu a 0,43 cm^3 bezvodého pyridínu sa pri teplote blízkej 20 °C pridá molekulárne sito 4 A v práškovej forme. K takto získanej suspenzii sa pridá pri teplote blízkej -30 °C a pod inertnou argónovou atmosférou 0,445 cm^3 anhydridu kyseliny trifluórmétánsulfónovej. Po spontánnom zvýšení teploty reakčnej zmesi až po približne 20 °C počas asi jednej hodi-

ny, sa k zmesi postupne pridá 5 cm³ destilovanej vody a 50 cm³ dichlórmetánu, potom sa molekulárne sito odfiltruje na sklenej frite vyloženej celitom. Po dekantácii sa vodná fáza extrahuje dvakrát 5 cm³ dichlórmetánu. Organické fázy sa spoja, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú cez sklenenú fritu a zahustia pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote blízkej 40 °C. Takto sa získa 1,13 g hnedého krehkého produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky pri atmosferickom tlaku na 60 g silikagélú (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 2 cm pri použití objemového elučného gradientu etylacetátu a dichlórmetánu od 0 : 100 do 10 : 90, pričom sa odoberajú frakcie s objemom 10 cm³. Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa spoja a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C počas 2 hodín. Takto sa získa 762 mg (2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-2 α -(3-chlórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β -trifluórmetánsulfonyloxy-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidínkarboxylátu vo forme žltlooranžového krehkého produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm)

1,08 (s, 9H: (CH₃)₃), 1,20 (s, 6H: CH₃), 1,61 (s, 1H: OH v 1), 1,71 (s, 3H: CH₃), 1,85 (s, 3H: CH₃), 1,95 (s, 3H: CH₃), 2,08 a od 12,10 2,30 (resp. dd, (J = 16 a 9 Hz), a mt 1H každý: CH₂ v 14), od 2,10 až 2,30 a 2,84 (2mts, 1H každý: CH₂ v 6), 3,53 (s, 3H: OCH₃), 3,85 (s, 3H: ArOCH₃), 3,85 (mt, 1H: H v 3), 4,09 a 4,28 (2d, J 8,5 Hz, 1H každý: CH₂ v 20), 4,15 a 4,23 (2d, J = 16 Hz, 2H: OCOCH₂O), 4,58 (d, J = 5Hz, H v 2'), 4,87 (d šir., J = 10 Hz, 1H: H v 5), 5,42 (dd, J = 10 a 7 Hz, 1H: H v 7), 5,45 (mt, 1H: H v 3'), 5,65 (d, J = 7 Hz, 1H: H v 2), 6,06 (t šir., J = 9 Hz, 1H: H v 13), 6,42 (mt, 1H: H v 5'), 6,61 (s, 1H: H v 10), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, H: H aromatické v orto k OCH₃), od 7,30 do 7,50 (mt, 8H: H aromatické a H aromatické v meta k OCH₃), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H: H v 5 aromatika v 2), 7,62 (d šir., J = 7,5 Hz, 1H: H v 4 aromatika v 2), 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H: H v 6 aromatika v 2), 8,01 (s šir., 1H: H v 2 aromatika v 2).

(2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-2 α -(3-chlórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β ,7 β -dihydroxy-9-oxo-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxifyenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidínkarboxylát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom:

K roztoku 800 mg (2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-2 α -(3-chlórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β -trietylsilyloxy-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxifyenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu v 8 cm³ dichlórmetánu udržiavanému pod argónovou atmosférou, sa po kvapkách pridá pri teplote blízkej 0 °C 8,5 cm³ komplexu kyseliny fluorovodíkovej a trietylamínu (3HF.Et₃N). Roztok sa mieša počas 4 hodín pri teplote 0 °C, potom sa zriedi 20 cm³ dichlórmetánu a naleje sa do 40 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného udržiavaného pri teplote 0 °C. Po dekantácii sa vodná fáza extrahuje trikrát 30 cm³ dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a potom zahustia pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote blízkej 40 °C. Takto sa získa 781 mg svetložltého krehkého produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky pri atmosferickom tlaku na 100 g silikagélu (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 3,5 cm pri použití elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a dichlórmetánu v objemovom pomere 25 : 75, pričom sa odoberajú frakcie s objemom 15 cm³. Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa spoja a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C počas 2 hodín. Takto sa získa 682 mg (2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-2 α -(3-chlórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β ,7 β -dihydroxy-9-oxo-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxifyenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu vo forme bieleho krehkého produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm)

1,08 (s, 9H: (CH₃)₃), 1,12 (s, 3H: CH₃), 1,25 (s, 3H: CH₃), 1,58 (s, 3H: CH₃), 1,64 (s, 1H: OH v 1), 1,66 (s, 3H: CH₃), 1,86 a 2,54 (2mts, 1H každý: CH₂ v 6), 1,88 (s, 3H: COCH₃), 2,08 a 2,21 (2dd, J = 16 a 9 Hz, 1H každý: CH₂ v 14),

2,32 (d, $J = 4$ Hz, 1H: OH v 7), 3,54 (s, 3H: OCH_3) 3,71 (d, $J = 7$ Hz, 1H: H v 3), 3,83 (s, 3H: ArOCH_3), 4,08 a 4,24 (2d, $J = 8,5$ Hz, 1H každý: CH_2 v 20), 4,26 (AB limit., $J = 16$ Hz, 2H: OCOCH_2O), 4,37 (mt, 1H: H v 7), 4,61 (d, $J = 5$ Hz, 1H: H v 2'), 4,91 (d šir., $J = 10$ Hz, 1H: H v 5), 5,43 (mt, 1H: H v 3'), 5,60 (d, $J = 7$ Hz, 1H: H v 2), 6,14 (t šir., $J = 9$ Hz, 1H: H v 13), 6,30 (s, 1H: H v 10), 6,40 (mt, 1H: H v 5'), 6,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H: H aromatické v orto k OCH_3), od 7,30 do 7,50 (mt, 8H: H aromatické a H aromatické v meta k OCH_3), 7,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H: H v 5 aromatika v 2), 7,61 (d šir., $J = 7,5$ Hz, 1H: H v 4 aromatika v 2), 7,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H: H v 6 aromatika v 2), 8,03 (s šir., 1H: H v 2 aromatika v 2).

(2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-2 α -(3-chlórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β -trietylsilyloxy-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom:

K roztoku 2,5 g (2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-1 β ,2 α -dihydroxy-5 β ,20-epoxy-10 β -metoxyacetoxy-9-oxo-7 β -trietylsilyloxy-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidínkarboxylátu v 25 cm³ tetrahydrofuránu udržiavanému za miešania pod argónovou atmosférou, sa postupne pridá pri teplote blízkej -78 °C 3,90 cm³ 1,6 M roztoku n-butyllítia v hexáne a 0,8 cm³ metachlórbenzoylchloridu. Roztok sa takto mieša pri teplote blízkej -78 °C počas 45 minút, potom sa k nemu pridá 10 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Reakčná zmes sa počas jednej hodiny nechá vystúpiť na teplotu blízku 20 °C, potom sa zriedi 20 cm³ etylacetátu. Vodná fáza sa oddelí dekantáciou, potom sa extrahuje dvakrát 10 cm³ etylacetátu. Organické fázy sa spoja, premyjú 10 cm³ destilovanej vody, vysušia nad síranom horečnatým. Po filtrácii a zahutnení pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C sa získa 3,47 g svetložltého krehkého produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky na 250 g silikagél (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 5 cm pri použití objemového elučného gradientu od 3 : 97 do 10 : 90, pričom sa odoberajú frakcie s objemom 15 cm³. Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa spoja a zahustia do sucha pri zníženom tlaku

(2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 1,41 g (2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-2 α -(3-chlórbenzoyloxy)-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β -trietylsilyloxy-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu vo forme bieleho krehkého produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm)

0,60 (q, J = 7,5 Hz, 6H: siCH₂etyl), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, CH₃etyl), 1,08 (s, 9H: (CH₃)₃), 1,19 (s, 3H: CH₃), 1,21 (s, 3H: CH₃), 1,62 (s, 1H: OHv 1), 1,65 (s, 3H: CH₃), 1,70 (s, 3H: CH₃), 1,85 (s, 3H: COCH₃), 1,85 a 2,51 (2mts, 1H každý: CH₂ v 6), 2,08 a 2,19 (2dd, J = 16 a 9 Hz, 1H každý: CH₂ v 14), 3,53 (s, 3H: OCH₃), 3,71 (d, J = 7 Hz, 1H: H v 3), 3,84 (s, 3H: ArOCH₃), 4,07 a 4,24 (2d, J = 8,5 Hz, 1H každý: CH₂ v 20), 4,15 a 4,22 (2d, J = 16 Hz, 2H: OCOCH₂O), 4,42 (dd, J = 10 a 6 Hz, 1H: H v 7), 4,60 (d, J = 5 Hz, 1H: H v 2'), 4,88 (d šir., J = 10 Hz, 1H: H v 5), 5,42 (mt, 1H: H v 3'), 5,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H: H v 2), 6,08 (t šir., J = 9 Hz, 1H: H v 13), 6,40 (mt, 1H: H v 5'), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H: H aromatické v orto k OCH₃), od 7,30 do 7,50 (mt, 8H: H aromatické a H aromatické v meta k OCH₃ a H v 5 aromatika v 2), 7,61 (d šir., J = 7,5 Hz, 1H: H v 4 aromatika v 2), 7,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H: H v 6 aromatika v 2), 8,03 (s šir., 1H: H v 2 aromatika v 2).

(2R,4S,5R)-4 α -acetoxy-1 β ,2 α -dihydroxy-5 β ,20-epoxy-10 β -metoxy-acetoxy-9-oxo-7 β -trietylsilyloxy-11-taxén-13 α -yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-metoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylát sa môže pripraviť pri podmienkach opísaných v medzinárodnej patentovej prihláške PCT WO 94/20484.

Nové zlúčeniny všeobecného vzorca I majú významnú inhibičnú účinnosť na abnormálnu bunkovú proliferáciu a terapeutické vlastnosti, ktoré umožňujú liečenie chorôb, u ktorých dochádza k patologickým stavom spojeným s uvedenou abnormálnou bunkovou proliferáciou. Takéto patologické stavy zahrňujú

abnormálnu bunkovú proliferáciu maligných alebo nemaligných buniek, tkanív alebo/a orgánov zahrňujúcich neobmedzujúcim spôsobom svalové, kostné alebo kĺbové tkanivá, pokožku, mozog, pľúca, pohlavné orgány, lymfatické alebo renálne systémy, prsné alebo krvné bunky, pečeň, zažívací systém, slinivku, štítnu žľazu alebo žľazy nadobličiek. Tieto patologické stavy môžu tiež zahrňovať lupienku, pevné nádory, rakovinu vaječníkov, prsníka, mozgu, prostaty, časti hrubého čreva, žalúdka, obličiek alebo semeníkov. Kaposiho sarkóm, cholangio-karcinóm, neuroblastóm, Wilmsov nádor, Hodgkinovu chorobu, melanómy, myelómy multiplex, chronické lymfocytové leukémie, granulocytové lymfómy akútneho alebo chronického charakteru. Nové zlúčeniny podľa vynálezu sú predovšetkým použiteľné na liečenie rakoviny vaječníkov. Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu použiť na prevenciu alebo na oddialenie výskytu alebo recidívneho výskytu príznakov patologických stavov alebo na liečenie patologických stavov.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu podávať pacientovi v rôznych formách prispôbolených na zvolený spôsob podania, pričom výhodným spôsobom podania je parenterálne podanie. Toto parenterálne podanie zahrňuje intravenózne, intraperitoneálne, intramuskulárne alebo subkutánne podanie. Obzvlášť výhodným podaním je intraperitoneálne alebo intravenózne podanie.

Predmetom vynálezu sú taktiež farmaceutické kompozície, ktoré obsahujú aspoň jeden produkt všeobecného vzorca I v dostatočnom množstve upravenom na použitie v humánnom alebo veterinárnom lekárstve. Takéto farmaceutické kompozície sa môžu pripraviť zvyčajnými postupmi pri použití jednej alebo niekoľkých farmaceuticky prijateľných látok zvolených z množiny zahrňujúcej prísady, nosiča alebo pomocné látky. Vhodné nosiče zahrňujú riedidlá, sterilné vodné prostredia a rôzne netoxické rozpúšťadlá. S výhodou majú uvedené kompozície formu vodných roztokov alebo suspenzií, injikovateľných roztokov, ktoré môžu obsahovať emulgačné činidlá, farbivá a konzervačné alebo stabilizačné činidlá.

Voľba prísad alebo pomocných látok sa môže určiť

rozpustnosťou a chemickými vlastnosťami danej zlúčeniny, spôsobom podania a zvyčajnými farmaceutickými zvyklosťami.

Pre parenterálne podanie sa používajú sterilné vodné alebo nevodné roztoky alebo suspenzie. Na prípravu nevodných roztokov alebo suspenzií sa môžu použiť prírodné rastlinné oleje, akými sú olivový, sezamový alebo parafínový olej alebo injikovateľné organické estery, ako napríklad etyloléat. Vodné sterilné roztoky môžu tvoriť roztoky farmaceuticky prijateľnej soli v roztoku vo vode. Vodné roztoky sú vhodné na intravenózne podanie v prípade, že sa vhodne nastaví pH a že sa ustáli izotonicita napríklad dostatočným množstvom chloridu sodného a glukózy. Sterilizácia sa môže uskutočniť zahriatím alebo fubovoľným iným spôsobom, ktorý nežiadúcim spôsobom neovplyvní danú farmaceutickú kompozíciu.

Je samozrejmé, že všetky produkty, ktoré sú prítomné vo farmaceutických kompozíciách podľa vynálezu, musia byť čisté a netoxické v použitých množstvách.

Uvedené farmaceutické kompozície môžu obsahovať aspoň 0,01 % terapeuticky účinnej zlúčeniny. Farmaceutická kompozícia obsahuje také množstvo účinnej látky, ktoré umožňuje predpísať vhodné dávkovanie. Výhodné sú farmaceutické kompozície pripravené takým spôsobom, že unitárna dávka obsahuje 0,01 až 1000 mg účinnej látky v prípade parenterálneho podania.

Kuratívne liečenie pri použití farmaceutickej kompozície sa môže uskutočniť súbežne s ďalšími terapiami, zahrňujúcimi podávanie antineoplastických liečiv alebo monoklonálnych protilátok, imunologické terapie alebo radiačné terapie alebo podávanie modifikátorov biologickej odozvy. Tieto modifikátory biologickej odozvy zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom lymfokíny, ako aj cytokíny, akými interleukíny, interferóny (alfa, beta alebo delta) a TNF. Ostatné chemoterapeutické činidlá vhodné na liečenie porúch spojených s abnormálnou proliferáciou buniek zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom alkylačné činidlá, akými sú dusíkaté yperity, ako mechloreタミン, cyklofosamid, melphalan a chlorambucil, alkylsulfonáty ako busiflan, nitro-

močoviny ako carmustine, lomustin, semustin a streptozocin, traizény ako dacarbazín, antimetabolity ako analógy kyseliny listovej, ako metotrexát, analógy pyrimidínu, ako fluorouracil a cytarabín, analógy purínov ako merkaptopurín a tioguanín, prírodné produkty, akými sú vinca-alkaloidy, ako vinblastín, vincristín a vendesin, epipodophyllotoxíny, ako etoposid a teniposid, antibiotiká, ako daktomycín, daurorubucín, doxorubicín, bleomycín, plicamycín a mitomycín, enzýmy, ako L-asparagináza, rôzne činidlá, ako koordinačné komplexy platiny, ako cisplatina, substituované močoviny, ako hydroxymočovina, deriváty metylhydrazínu, ako procarbazín, adrenokortikoidné supresory, ako mitotan a aminoglutetimid, hormóny a antagonizujúce činidlá, ako adrenokortikosteroidy, ako prednison, progestíny, ako kaproát hydroxyprogesterónu, acetát metoxyprogesterónu a acetát megastrolu, oestregóny, ako dietylstilbestrol a etanylestradiol, antioestogény, ako tamoxifén, androgény, ako propionát testosterónu a fluoxymesterón.

Dávky použité na uskutočnenie spôsobu podľa vynálezu sú dávkami, ktoré umožňujú profylaktické liečenie alebo vyvolávajú maximálnu terapeutickú odozvu. Tieto dávky sa menia v závislosti od spôsobu podania, od konkrétnej použitej účinnej zlúčeniny a od charakteristických vlastností liečeného pacienta. Všeobecne sú tieto dávky také, aby umožňovali liečenie porúch súvisiacich s abnormálnou bunkovou proliferáciou. Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu podávať tak často, ako je to potrebné pre dosiahnutie požadovaného terapeutického účinku. Pri niektorých chorobách sa dosiahne rýchla odozva na dávky relatívne silné alebo slabé, pričom pre dosiahnutie tejto odozvy je potrebné podávať slabú udržiavacie dávky alebo už nie je potrebné účinnú látku podávať. Všeobecne sa budú slabé dávky podávať na začiatku liečenia, potom sa budú podávať čím ďalej tým silnejšie dávky až po dosiahnutie optimálneho účinku. V prípade iných chorých môže byť nevyhnutné podávať udržiavacie dávky jedenkrát až osemkrát denne, s výhodou jedenkrát až štyrikrát denne a to podľa fyziologických potrieb chorého. Taktiež je možné, že pri niektorých chorých bude nevyhnutné podávať účinnú látku jeden až dvakrát denne.

Pre človeka sa uvedené dávky všeobecne pohybujú medzi 0,01 až 200 mg/kg telesnej hmotnosti. V prípade intraperitoneálneho podania sa dávky pohybujú všeobecne medzi 0,1 až 100 mg/kg, s výhodou medzi 0,5 až 50 mg/kg a ešte výhodnejšie medzi 1 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. V prípade intravenózneho podania sa uvedené dávky všeobecne pohybujú medzi 0,1 až 50 mg/kg, s výhodou medzi 0,1 a 5 mg/kg, a ešte výhodnejšie medzi 1 a 2 mg/kg telesnej hmotnosti. Je pochopiteľné, že pri voľbe najvhodnejšieho dávkovania sa musia vziať do úvahy spôsob podania, hmotnosť chorého, jeho celkový zdravotný stav, jeho vek a všetky faktory, ktoré môžu ovplyvniť účinnosť liečenia.

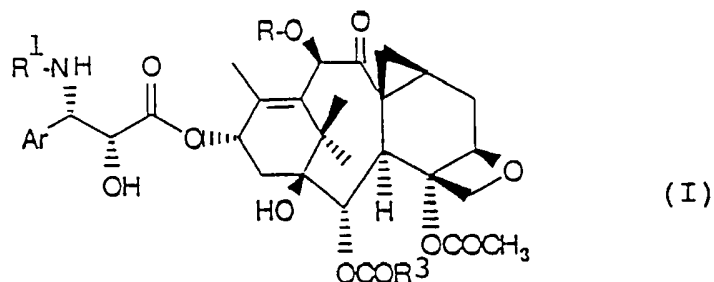
Nasledujúci príklad ilustruje farmaceutickú kompozíciu podľa vynálezu.

Príklad 4

40 mg zlúčeniny získanej v príklade 1 sa rozpustí v 1 cm³ Emulphoru EL 620 a 1 cm³ etanolu, následne sa roztok zriedi prídavkom 18 cm³ fyziologického roztoku. Táto kompozícia sa podáva po pridaní do fyziologického roztoku infúziou v priebehu jednej hodiny.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nové taxoidy všeobecného vzorca I



v ktorom

Ar znamená arylovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 uhlíkové atómy, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atómov alebo cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atómov,

R znamená atóm vodíka, alkanoylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu,

R¹ znamená benzoylovú skupinu, thenoylovú skupinu alebo furoylovú skupinu alebo skupinu R²-O-CO-, v ktorej

R² znamená

- priamu alebo alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 8 uhlíkových atómov, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 8 uhlíkových atómov, alkenylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atómov, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 uhlíkových atómov alebo bicykloalkylovú skupinu ob-

sahujúcu 7 až 11 uhlíkových atómov, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, alkyloxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylamínovú skupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, piperidínovú skupinu, morfolínovú skupinu, 1-piperazinylovú skupinu (prípadne substituovanú v polohe 4 alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy alebo fenyalkylovou skupinou, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy), cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atómov, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 uhlíkových atómov, fenylovú skupinu, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu a alkyloxykarbonylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo

- fenylovú skupinu prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atóm halogénu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy a alkyloxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo
- nasýtenú alebo nenasýtenú heterocyklickú skupinu obsahujúcu 4 až 6 členov a prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi po 1 až 4 uhlíkových atómov, a

R^3 znamená

- priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 8 uhlíkových atómov, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 8 uhlíkových atómov, alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 8 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atómov, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 uhlíkových atómov alebo bicykloalkylovú skupinu obsahujúcu 7 až 11 uhlíkových atómov, pričom tieto skupiny sú

prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, alkyloxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylamínovú skupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, piperidínovú skupinu, morfolínovú skupinu, 1-piperazinylovú skupinu (prípadne substituovanú v polohe 4 alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy alebo fenyalkylovou skupinou, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy), cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atómov,

- cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 uhlíkových atómov, prípadne substituovanú fenylovú skupinu, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu a alkyloxykarbonylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo
- arylovú skupinu prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atóm halogénu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy a alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, pričom platí, že R^3 nemôže znamenať nesubstituovanú fenylovú skupinu,
- nasýtenú alebo nenasýtenú heterocyklickú skupinu obsahujúcu 4 až 6 členov a prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi po 1 až 4 uhlíkových atómov

pričom platí, že cykloalkylové, cykloalkenylové alebo bicykloalkylové skupiny môžu byť prípadne substituované jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi po 1 až 4 uhlíkových atómov.

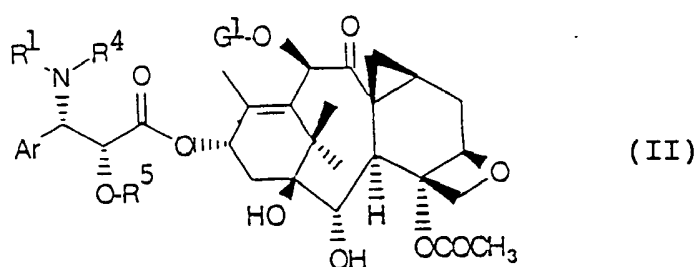
2. Nové taxoidy podľa nároku 1, všeobecného vzorca I, v ktorom R a R^1 majú významy uvedené v nároku 1, pričom arylovými skupinami vo význame všeobecných symbolov Ar a R^3 sú,

fenylové alebo alfa- alebo beta-naftylové skupiny, ktoré sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atóm halogénu (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu), alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, alkinylovú skupinu, arylovú skupinu, arylalkylovú skupinu, alkoxylovú skupinu alkyltioskupinu, aryloxylovú skupinu, aryltioskupinu, hydroxylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu, merkaptoskupinu, formylovú skupinu, acylovú skupinu, acylaminovú skupinu, aroylaminovú skupinu, alkoxykarbonylaminovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminovú skupinu, dialkylaminovú skupinu, karboxylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, dialkylkarbamoylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, azidoskupinu, trifluórmetoxylovú skupinu a trifluórmetyllovú skupinu, pričom platí, že alkylové skupiny a alkylové zvyšky iných skupín obsahujú 1 až 4 uhlíkové atómy, že alkenylové skupiny a alkinylové skupiny obsahujú 2 až 8 uhlíkových atómov a že arylovými skupinami sú fenylové alebo alfa- alebo beta-naftylové skupiny, a že R^3 nemôže znamenať nesubstituovanú fenylovú skupinu, a heterocyklickými skupinami vo význame všeobecných symbolov Ar a R^3 sú aromatické heterocyklické skupiny, ktoré majú 5 členov a obsahujú jeden alebo niekoľko rovnakých alebo rôznych atómov zvolených z množiny zahrňujúcej atóm dusíka, atóm kyslíka alebo atóm síry, prípadne substituované jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo odlišnými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atóm halogénu (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu), alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, arylovú skupinu obsahujúcu 6 až 10 uhlíkových atómov, alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, aryloxyskupinu obsahujúcu 6 až 10 uhlíkových atómov, aminoskupinu, alkylaminovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylaminovú skupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, acylaminoskupinu, v ktorej acylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alkoxykarbonylaminovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy vo svojej alkoxylovej časti, acylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, arylkarbonylovú skupinu, v ktorej arylový zvyšok

šok obsahuje 6 až 10 uhlíkových atómov, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, alkylkarbamoylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylkarbamoylovú skupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, a alkoxykarbonylovú skupinu, v ktorej alkoxylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy,

3. Nové taxoidy podľa nároku 1, všeobecného vzorca I, v ktorom R a R¹ majú významy uvedené v nároku 1, Ar znamená fenyllovú skupinu, 2-tienylovú skupinu, 3-tienylovú skupinu, 2-furylovú skupinu alebo 3-furylovú skupinu, prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atómy halogénov, alkylovú skupinu, alkoxylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminovú skupinu, dialkylaminovú skupinu, acylaminovú skupinu, alkoxykarbonylaminovú skupinu a trifluórmetylovú skupinu a R³ znamená fenyllovú skupinu substituovanú jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atómy halogénov, alkylovú skupinu, alkoxylovú skupinu, aminoskupinu, alkylaminovú skupinu, dialkylaminovú skupinu, acylaminovú skupinu, alkoxykarbonylaminovú skupinu a trifluórmetylovú skupinu.

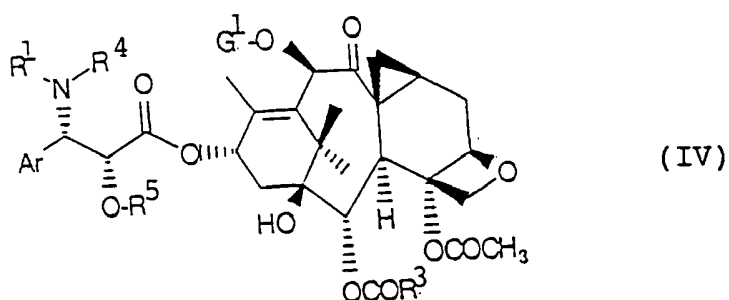
4. Spôsob prípravy nového taxoidu podľa niektorého z nárokov 1, 2 alebo 3, v y z n a č e n ý t ý m, že sa esterifikuje zlúčenina všeobecného vzorca II



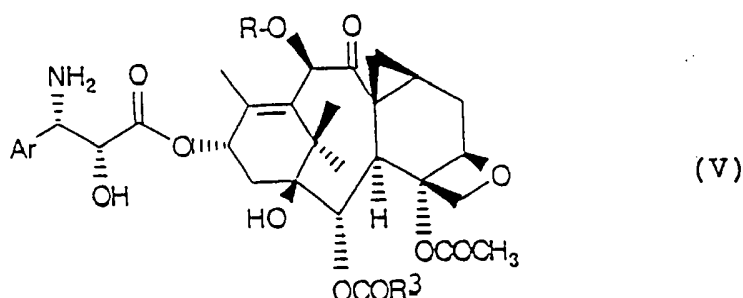
v ktorom Ar a R^1 majú významy uvedené v niektorom z nárokov 1, 2 alebo 3 a buď R^4 znamená atóm vodíka a R^5 znamená ochrannú skupinu hydroxy-funkcie alebo tiež R^4 a R^5 spoločne tvoria 5- alebo 6-členný nasýtený heterocyklus a G^1 znamená alkanoylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu, alkylovú skupinu alebo ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, pri použití kyseliny všeobecného vzorca III



v ktorom R^3 má význam uvedený v niektorom z nárokov 1, 2 alebo 3, alebo aktivovaného derivátu uvedenej kyseliny, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IV



v ktorom Ar, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a G^1 majú vyššie uvedené významy, pričom nahradením ochrannej skupiny R^5 v prípade, že R^4 znamená atóm vodíka, alebo R^4 a R^5 v prípade, že R^4 a R^5 tvoria spoločne 5- alebo 6-členný nasýtený heterocyklus, a prípadne ochrannej skupiny G^1 atómami vodíka sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I, pričom sa prípadne postupuje podľa významov všeobecných symbolov R^1 , R^4 a R^5 cez zlúčeninu všeobecného vzorca V



v ktorom Ar a R má vyššie uvedený význam, ktorá sa acyluje pri použití benzoylchloridu, thenoylchloridu alebo furoylchloridu alebo zlúčeniny všeobecného vzorca VI



v ktorom R^2 má vyššie uvedený význam a X znamená atóm halogénu alebo zvyšok $-O-R^2$ alebo skupinu $-O-CO-O-R^2$.

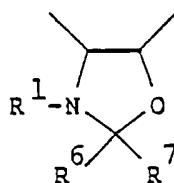
5. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č e n ý t ý m, že esterifikácia zlúčeniny všeobecného vzorca II sa uskutočňuje reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca III, s výhodou vo forme halogenidu, so zlúčeninou všeobecného vzorca II, ktorá sa predbežne metalovala pri použití alkyldu alkalickeho kovu, pričom sa pracuje v inertnom organickom rozpúšťadle, akým je éter, pri teplote nižšej ako -50°C ,

6. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č e n ý t ý m, že nahradenie ochranných skupín hydroxy-funkcií atómami vodíka sa uskutočňuje

1) v prípade, že R^4 znamená atóm vodíka, R^5 má vyššie uvedený význam a G^1 znamená alkanoylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, potom sa zlúčenina všeobecného vzorca IV uvedie do reakcie s minerálnou kyselinou, zvolenou z množiny zahrňujúcej kyselinu chlorovodíkovú, kyselinu sírovú a kyselinu fluorovodíkovú, alebo

s organickou kyselinou, zvolenou z množiny zahrňujúcej kyselinu octovú, kyselinu metánsulfónovú, kyselinu tri-fluórmétánsulfónovú a kyselinu para-toluénsulfónovú, ktoré sa použijú samotne alebo v zmesi, v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahrňujúcej alkoholy, étery, estery, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky, aromatické uhľovodíky a nitrily, pri teplote medzi -10 až 60 °C.

2) v prípade, že R^4 a R^5 tvoria spoločne nasýtený heterocyklus všeobecného vzorca VII



(VII)

v ktorom R^1 má význam uvedený v niektorom z nárokov 1, 2 alebo 3, R^6 a R^7 , ktoré sú rovnaké alebo odlišné, znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy alebo aralkylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy a arylový zvyšok s výhodou znamená fenylovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej alkoxylové skupiny obsahujúce o 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo arylovú skupinu, ktorou je s výhodou fenylová skupina prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými alkoxylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo tiež R^6 znamená alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy alebo trihalogénmetylovú skupinu alebo fenylovú skupinu substituovanú trihalogénmetylovou skupinou a R^7 znamená atóm vodíka alebo tiež R^6 a R^7 tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, 4- až 7-členný kruh, a G^1 znamená acetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, potom sa nahradenie ochranných skupín atómami vodíka uskutočňuje v závislosti od významu R^1 , R^6 a R^7 nasledujúcim spôsobom:

a) v prípade, že R^1 znamená terc.butoxykarbonylovú skupinu a R^6 a R^7 , ktoré sú rovnaké alebo odlišné, znamenajú alkylovú skupinu alebo aralkylovú skupinu alebo arylovú skupinu alebo tiež R^6 znamená trihalogénmetylovú skupinu alebo fenylovú skupinu substituovanú trihalogénmetylovou skupinou a R^7 znamená atóm vodíka alebo tiež R^6 a R^7 tvoria spoločne 4- až 7-členný kruh, potom sa zlúčenina všeobecného vzorca IV uvedie do reakcie s minerálnou alebo organickou kyselinou, prípadne v organickom rozpúšťadle, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca V, ktorá sa acyluje pri použití zlúčeniny všeobecného vzorca VI,

b) v prípade, že R^1 znamená benzoylovú skupinu alebo skupinu $R^2-O-CO-$, v ktorej R^2 má vyššie uvedený význam, R^6 znamená atóm vodíka alebo alkoxylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy alebo fenylovú skupinu substituovanú jednou alebo niekoľkými alkoxylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 uhlíkové atómy a R^7 znamená atóm vodíka, potom sa zlúčenina všeobecného vzorca IV spracuje v prítomnosti minerálnej kyseliny, zvolenej z množiny zahŕňujúcej kyselinu chlorovodíkovú alebo kyselinu sírovú, alebo organickej kyseliny, zvolenej z množiny zahrňujúcej kyselinu octovú, kyselinu metánsulfónovú, kyselinu trifluórmétánsulfónovú a kyselinu para-toluénsulfónovú, a použité samostatne alebo v zmesi v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahrňujúcej alkoholy, étery, estery, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky pri teplote medzi -10 až 60 °C,

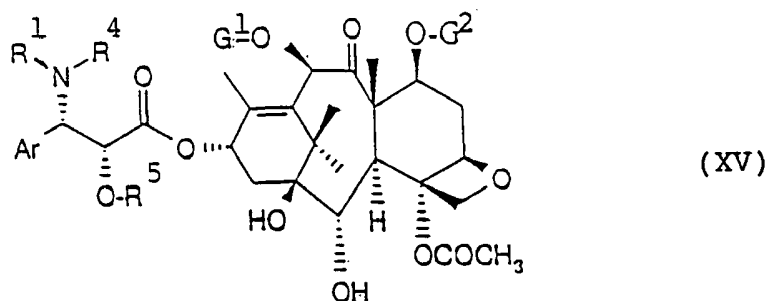
3) v prípade, že G^1 znamená alkoxyacetylovú skupinu a R^4 a R^5 majú významy uvedené v odstavci 1), potom sa najskôr nahradí ochranná skupina R^5 atómom vodíka, pričom sa pracuje pri kyslých podmienkach opísaných v odstavci 1), potom sa nahradí ochranná skupina G^1 atómom vodíka spracovaním v alkalickom prostredí alebo pri použití amoniaku alebo hydrazínu alebo pôsobením halogenidu zinku pri podmienkach, ktoré neatakujú zvyšok molekuly,

4) v prípade, že G^1 znamená alkoxyacetylovú skupinu

a R^4 a R^5 majú významy uvedené v 2a), potom sa prípadne nahradí ochranná skupina G^1 spracovaním v alkalickom prostredí alebo spracovaním halogenidu zinku pri podmienkach opísaných v odstavci 3), následne sa získaná zlúčenina všeobecného vzorca V spracuje pri deprotektčných a acylačných podmienkach opísaných v odstavci 2a).

5) v prípade, že G^1 znamená alkoxyacetylovú skupinu a R^4 a R^5 majú významy uvedené v odstavci 2b), potom sa prípadne nahradí ochranná skupina G^1 spracovaním v alkalickom prostredí alebo spracovaním halogenidom zinku pri podmienkach opísaných v odstavci 3), následne sa získaná zlúčenina spracuje pri podmienkach opísaných v odstavci 2b).

7. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1, 2 alebo 3, v y z n a č e n ý t ý m, že sa esterifikuje zlúčeniny všeobecného vzorca XV

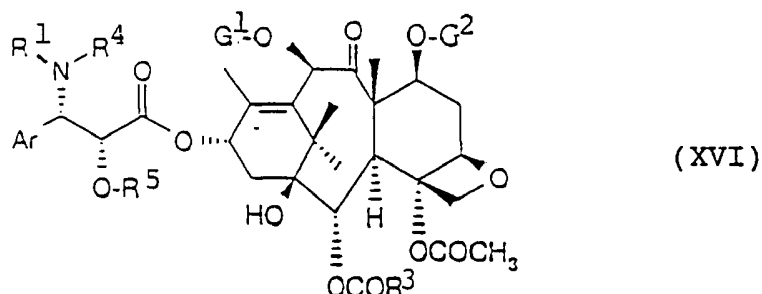


v ktorom Ar a R^1 majú významy uvedené v niektorom z nárokov 1, 2 alebo 3 a R^4 , R^5 a G^1 majú významy uvedené v nároku 4 a G^2 znamená ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, zvolenú z množiny zahrňujúcej trialkylsilylovú skupinu, dialkylarylsilylovú skupinu, alkyldiarylsilylovú skupinu a triarylsilylovú skupinu, v ktorých alkylové zvyšky obsahujú 1 až 4 uhlíkové atómy a arylovými zvyškami sú s výhodou fenylové zvyšky, pri použití kyseliny všeobecného vzorca III

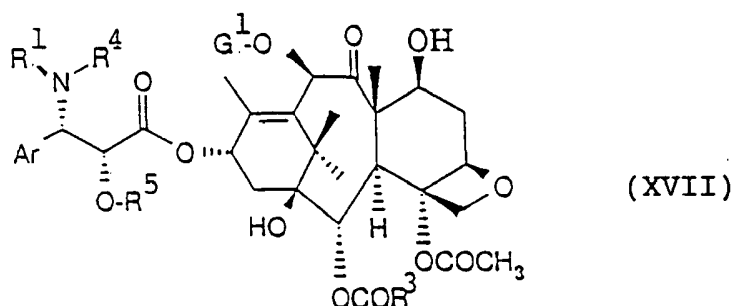


(III)

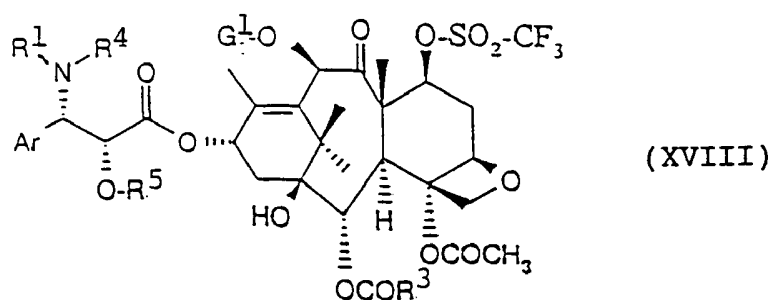
v ktorom R^3 má význam uvedený v niektorom z nárokov 1, 2 alebo 3, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XVI



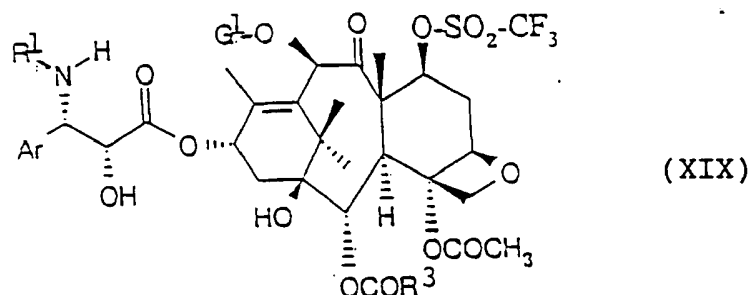
v ktorom Ar, R¹, R³, R⁴, R⁵, G¹ a G² majú vyššie uvedené významy, pričom sa v tejto skupine selektívne nahradí ochranná skupina G² atómom vodíka, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XVII



v ktorom Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ a G¹ majú vyššie uvedené výz-
namy, ktorá sa pôsobením derivátu kyseliny trifluórmétán-
sulfónovej, zvoleného z množiny zahrňujúcej anhydrid alebo
N-fenyltrifluórmétánsulfónimid, prevedie na zlúčeninu vše-
obecného vzorca XVIII

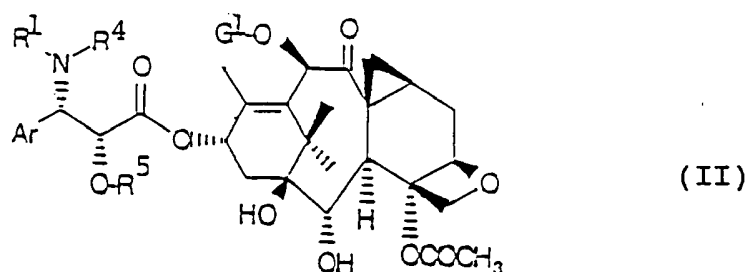


v ktorom Ar, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a G^1 majú vyššie uvedené významy, pričom sa v tejto zlúčenine nahradia ochranné skupiny reprezentované R^5 alebo R^4 a R^5 atómami vodíka za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XIX



v ktorom Ar, R^1 , R^3 a G^1 majú vyššie uvedené významy, ktorá sa uvedie do reakcie s halogenidom alkalického kovu, azidom alkalického kovu alebo s kvartérnou amóniovou soľou alebo s fosforečnanom alkalického kovu za vzniku zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1, 2 alebo 3, v ktorom R znamená acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, ktorá sa prípadne prevedie na zlúčeninu podľa niektorého z nárokov 1, 2 alebo 3, v ktorom R znamená atóm hydroxy-skupinu.

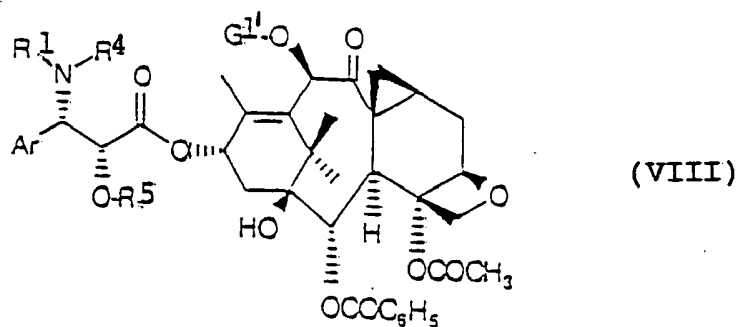
8. Zlúčenina všeobecného vzorca II



v ktorom Ar a R^1 majú významy uvedené v niektorom z nárokov 1, 2 alebo 3 a buď R^4 znamená atóm vodíka a R^5 znamená ochrannú skupinu hydroxy funkcie alebo tiež R^4 a R^5 tvoria

spolu 5- alebo 6-členný nasýtený heterocyklus, G^1 znamená alkanoylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu, alkylovú skupinu alebo ochrannú skupinu hydroxy-funkcie.

9. Nová zlúčenina podľa nároku 8, v y z n a č e n á t ý m, že Ar a R^1 majú významy uvedené v niektorom z nárokov 1, 2 alebo 3 a ak R^4 znamená atóm vodíka, R^5 s výhodou znamená metoxymetylovú skupinu, 1-etoxyetylovú skupinu, benzyloxy-metylovú skupinu, trimetylsilylovú skupinu, trietylsilylo-vú skupinu, (β -trimetylsilyletoxy)metylovú skupinu alebo tetrahydropyranylovú skupinu a ak R^4 a R^5 tvoria spoločne heterocyklus, je týmto heterocyklom oxazolidínový kruh, ktorý je prípadne mono-substituovaný v polohe 2 a G^1 znamená alkanoylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu alebo ochrannú skupinu hydroxy-funkcie.
10. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 8 alebo 9, v y z n a č e n ý t ý m, že sa uskutoční elek-trolytická redukcia zlúčeniny všeobecného vzorca VIII



v ktorom Ar, R^1 a R^4 majú významy uvedené v niektorom z nárokov 1, 2, 3 alebo 4, R^5 má význam uvedený v nároku 4 a okrem toho môže znamenať atóm vodíka a G^1 znamená atóm vodíka, alkanoylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu, alkylovú skupinu alebo ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, pričom sa redukcia uskutočňuje v elektrolyte tvorenom kvartérnou amóniovou soľou rozpustnou v organickom rozpúš-tadle alebo vo vodno-organickej zmesi pri regulovanom potenciále.

11. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č e n á t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu podľa niektorého z nárokov 1, 2 alebo 3 spoločne s jedným alebo niekoľkými farmaceuticky prijateľnými zlúčeninami, ktoré sú buď inertné alebo fyziologicky účinné.