

„ $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok és ezeket tartalmazó készítmények”

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

- A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében
- X^2 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, alkoxics csoport, halogénatom, alkil-tio-csoport, trifluor-metil-csoport, dialkil-amino-csoport, benzil-oxi-metil-csoport, cianocsoport, azidocsoport vagy nitrocsoport,
- R_1 jelentése metilcsoport, szubsztituált fenilcsoport, 2-furil-csoport, 2-tienilcsoport, 1-naftilcsoport, 2-naftilcsoport vagy 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport,
- R_2 jelentése hidrogénatom, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)$ -alkil, $-NHC(O)$ -fenil, $-NHC(O)C(CH_3)=CHCH_3$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(O)OCH_2$ -fenil, $-NH_2$, $-NHSO_2$ -4-metil-fenil, $-NHC(O)(CH_2)_3COOH$, $-NHC(O)$ -4-(SO_3H)-fenil, $-OH$, $-NHC(O)$ -1-adamantil, $-NHC(O)O$ -3-tetrahidro-furanil, $-NHC(O)O$ -4-tetrahidro-piranil, $-NHC(O)CH_2C(CH_3)_3$, $-NHC(O)C(CH_3)_3$, $-NHC(O)O$ -alkil, $-NHC(O)NH$ -alkil, $-NHC(O)NH$ -fenil, $-NHC(O)$ -cikloalkil, $-NHC(O)OC(C_2CH_3)_2CH_3$, $-NHC(O)OC(CH_3)_2CH_2Cl$, $-NHC(O)OC(CH_3)_2CH_2CH_3$, -ftálimido, $-NHC(O)$ -1-fenil-1-ciklopentil, $-NHC(O)$ -1-metil-1-ciklohexil, $-NHC(S)NHC(CH_3)_3$ vagy $-NHC(O)NHCC(CH_3)_3$ képletű csoport, ahol a fenil csoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek,
- R_3 jelentése hidrogénatom, $-NHC(O)$ -fenil vagy $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport, azzal a megszorítással, hogy R_2 és R_3 közül az egyik jelentése hidrogénatom és a másik jelentése hidrogénatomtól eltérő,
- R_4 jelentése hidrogénatom, $-OH$, $-OAc$, $-OC(O)OCH_2CCl_3$, $-OCOCH_2CH_2NH_3^+HCOO^-$, $-NHC(O)$ -fenil, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-OCOCH_2CH_2COOH$, $-OCO(CH_2)_3COOH$, $-OC(O)$ -Z-C(O)- R' , $-OC(O)(CH_2)_nNR^2R^3$, $-OC(O)CH(R'')NH_2$, $-OC(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2SO_3^-Y^+$, $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2CH_2SO_3^-Y^+$ vagy $-OC(O)CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_2OH$ képletű csoport, vagy prolin aminosav-maradék,

- R_5 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, azzal a megszorítással, hogy R_4 és R_5 közül az egyik jelentése hidrogénatom és a másik jelentése hidrogénatomtól eltérő,
- R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-R_{71}:\beta-R_{72}$, ahol R_{71} és R_{72} közül az egyik jelentése hidrogénatom, a másik jelentése $-X_7$, ahol X_7 jelentése halogénatom vagy azidocsoport, és R_8 jelentése metilcsoport;
- R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-H:\beta-R_{74}$, ahol R_{74} és R_8 együtt ciklopropilgyűrűt képez;
- R_6 jelentése $R_{65}:R_{66}$, ha R_7 jelentése $R_{75}:R_{76}$, ahol R_{65} és R_{66} közül az egyik és R_{75} és R_{76} közül az egyik kettős kötést képez a kapcsolódó szénatomok között, és R_{65} és R_{66} közül a másik jelentése hidrogénatom és R_{75} és R_{76} közül a másik jelentése hidrogénatom, és R_8 jelentése metilcsoport;
- R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-R_{81}:\beta-R_{82}$, ahol R_{81} és R_{82} közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, és R_8 jelentése metilcsoport;
- R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-R_{91}:\beta-R_{92}$, ahol R_{91} és R_{92} közül az egyik jelentése hidrogénatom és a másik jelentése W , ahol W jelentése $-O$ -alkil, $-O$ -cikloalkil, $-O-(CH_2)_n$ -fenil, $-O-C(O)$ -alkil, $-O-C(O)$ -fenil, $-O-C(O)$ -naftil, $-O-C(O)-O$ -fenil, $-O-C(O)O$ -naftil, $-O-C(O)O$ -alkil, $-O-C(O)-NH$ -alkil, $-O-C(O)-NH$ -fenil, $-O-C(O)-NH$ -naftil, $-O-C(O)OCH_2CHCl_2$, $-O-C(O)OCH_2CCl_3$, $-Si(R^{16})_3$, $-O-CH_2-O$ -alkil, $-O-CH_2-O-(CH_2)_n$ -fenil, $-O-CH_2-O-CH_2-C-X_qH_{3-q}$ képletű csoport, ahol a fenilcsoport és naftilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet R_8 jelentése metilcsoport;
- R_{30} jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, vagy $-O-C(O)CH_3$ képletű csoport.

A találmány kiterjed a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és a vegyületek előállítására.

tal. alm. : (I)

5-2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

$\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok és ezeket tartalmazó készítmények

A találmány $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékokra, ezeket tartalmazó készítményekre, és a vegyületek előállítására vonatkozik.

A taxol a diterpének taxáncsoportjába tartozó vegyület, amelynek szerkezetét az (A) képlet mutatja. A képletben a számozást az IUPAC ajánlásai szerint alkalmazzuk (IUPAC, Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry (1978)).

A potenciálisan rák elleni hatással rendelkező diterpenoid-taxol és származékai kémiáját David G.I. Kingston:

The Chemistry of Taxol, Pharmac. Ther., 52, 1-34 (1991) ismerteti, ami kiterjed az izolálásra, analízisra, szerkezeti módosításokra, részleges szintézisre és a szerkezet-hatás összefüggésre.

A taxol klinikai farmakológiáját Eric K. Rowinsky és Ross C. Donehower: *The Clinical Pharmacology and Use of Antimicrotubule Agents in Cancer Chemotherapeutics, Pharmac. Ther.*, 52, 35-84 (1991) ismerteti. A taxol klinikai és pre-klinikai vizsgálatairól számol be William J. Slichenmyer és Daniel D. Von Hoff: *Taxol: A New and Effective Anti-cancer Drug, Anti-Cancer Drugs*, 2, 519-530 (1991).

A taxollal és analógjaival több szabadalmi leírás foglalkozik, például US 4.814.470, US 4.857.653, US 4.942.184, US 4.924.011, US 4.924.012, US 4.960.790, US 5.015.744, US 5.157.049, US 5.059.699, US 5.136.060, US 4.876.399, US 5.227.400, US 5.248.796, valamint WO 92/09589, EP 0.400.971, EP 0.428.376, EP 0.366.841, EP 0.414.610, EP 0.253.739, EP 0.534.708, EP 0.534.709, WO 91/17977, WO 91/17976, WO 91/13066, WO 91/13053 számú irat.

A taxol (és intermedierjei, valamint analógjai) előállítására alkalmas különböző eljárásokat ismertet a *Tetrahedron Letters*, 33, 5185 (1992); *J. Org. Chem.* 56, 1681 (1991); *J. Org. Chem.* 56, 5114 (1991), valamint WO 94/07876, WO 94/07877, WO 94/07878, WO 94/07879, US 4.924.011 számú irat és *Tetrahedron Letters*, 35, 4483 (1994).

Chen és munkatársai: *Serendipitous Synthesis of a Cyclopropane-Containing Taxol Analog via Anchimeric Participation of an Unactivated Angular Methyl Group*, *Advance ACS Abstracts* 1(2), (1993) szerint egy 7-epitaxol-származékot DAST-vel kezelve diklór-metánban váratlan reakció indul be, amelynek során a 19-helyzetű metilcsoport megszlik, és ciklopropán-gyűrű alakul ki (lásd *J. Org. Chem.* **58**, 4520 (1993) és US 5.254.580 számú irat).

Az US 5.248.796 számú irat 10-dezacetoxi-11,12-dihidrotaxol-10,12(18)-dién-származékokra és 10-dezacetoxi-taxol előállítására vonatkozik.

Az EP 0.558.959 számú irat különböző foszfono-oxi- és -karbonát-2'-taxol-származékokat ismertet, amelyek fokozott vízőldékonysággal rendelkeznek.

Vízben oldható protaxol analógokat ismertet Nicolau K.C., Riemer C., Kerr M.A., Rideout D. és Wrasidlo W.: *Nature*, **364**, 464-466 (1993).

A 2-helyzetű szénatomon szubsztituált taxol-benzoát-származékokat és ezek előállítását ismerteti a *J. Am. Chem. Soc.* 116, 4097-4098 (1994); *Bioorganic and Medical Chemistry Letters*, 4(3), 479-482 (1994).

A találmány (I) általános képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékokra vonatkozik. Az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók ugyanazon rákos megbetegedések kezelésére, amelyeknél a taxol hatékonynak bizonyult, ilyenek például a humán petefészek rák, mellkasrák és rosszindulatú melanoma, valamint tüdőrák, gyomorrák, bélrák, fej- és nyakrák és leukémia.

A leírásban és igénypontokban a különböző vegyületek vagy molekulafragmensek reprezentálására alkalmazott vegyi képletek az egyértelműen definiált szerkezeti egységek mellett különböző szubsztituenseket tartalmaznak. Ezeket a szubsztituenseket betűkkel vagy betűk és számok kombinációjával jelöljük, például Z_i vagy R_i , ahol „i” egész szám. Ezek a szubsztituensek egy vegyértékűek vagy két vegyértékűek, vagyis olyan csoportot jelölnek, amelyek a képlethez egy vagy két kémiai kötéssel kapcsolódnak. Így például a Z_1 csoport kétértékű csoportot jelent a $\text{CH}_3\text{-C(=Z}_1\text{)H}$ képletben. Az R_i és R_j csoport egyértékű szubsztituens jelöl a $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(R}_i\text{)(R}_j\text{)-H}$ képletben. A fentiekhez hasonlóan lineárisan ábrázolt vegyi képletek esetében a zárójelben megadott szubsztituensek a tőlük közvetlenül balra található atomhoz kapcsolódnak. Ha zárójelben két vagy több, egymást követő szubsztituens található, akkor az egyes szubsztituensek a tőlük balra található első zárójel nélküli atomhoz kapcsolódnak. Így a fenti képletben mind az R_i , mind az R_j szubsztituens a megelőző szénatomhoz kötődik. Emellett, a meghatározott szénatomszámozással rendelkező bármely molekulákban, például a taxolban, a szénatomokat C_i jellel jelöljük, ahol „i” a szénatom számát adja meg. Így például, C_6 a 6-helyzetű szénatomot jelöli a szakember számára ismeret módon számozott rendszerben.

A lineáris elhelyezkedésű vegyi képletek vagy ezek részei lineáris láncban található atomokat jelölnek. A „-” szimbólum általában a láncban található két atom közötti kötést jelöli. Így a $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(R}_i\text{)-CH}_3$ képlet egy 2-

-helyzetben szubsztituált 1-metoxi-propánt jelent. Hasonló módon, a „kettős kötés” jel kettős kötést jelent, például $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R}_i)-\text{O}-\text{CH}_3$, és a „hármás kötés” jel hármás kötést jelent, például $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{R}_i)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$. A karbonilcsoport kétféleképpen jelölhető: $-\text{CO}-$ vagy $-\text{C}(=\text{O})-$, ahol az előző az előnyös.

A gyűrűs vegyületek vagy molekularészletek vegyi képlete is ábrázolható lineáris módon. Így a 4-klór-2-metil-piridin lineárisan ábrázolható a $\text{N}^*=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CCl}-\text{CH}=\text{C}^*\text{H}$ képlettel, amikor is a *-gal jelölt atomok egymással össze vannak kötve, és így gyűrűt képeznek. Hasonlóképpen, a ciklikus 4-etil-1-piperazinil-csoport ábrázolható a $-\text{N}^*-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{C}^*\text{H}_2$ képlettel, és a 2-furilcsoport ábrázolható a $-\text{C}^*-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}^*\text{H}=\text{}$ képlettel, és a 2-tienilcsoport ábrázolható a $-\text{C}^*-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}^*\text{H}=\text{}$ képlettel.

A merev gyűrűs szerkezettel rendelkező vegyületeknél a gyűrű egyes szénatomjaihoz kapcsolódó szubsztituenseknél definiálható a szubsztituensnek a gyűrű síkjához viszonyított orientációja. Telített vegyületeknél, amelyek esetében a gyűrűben található szénatomokhoz két szubsztituens kapcsolódik ($-\text{C}(\text{X}_1)(\text{X}_2)-$ képletű rész), a két szubsztituens gyűrűhöz viszonyított pozíciója lehet axiális vagy ekvatoriális, és a két pozíció felcserélhető. Ennek ellenére a két szubsztituens gyűrűhöz és egymáshoz viszonyított pozíciója változatlan marad. Annak ellenére, hogy bármely szubsztituens előnyben részesíti a gyűrű síkjában történő ekvatoriális elhelyezkedést a gyűrű síkja feletti vagy alatti axiális elhelyezkedéshez képest, az egyik

szubsztituens mindig a többi fölött található. Az ilyen vegyületeket jelölő vegyi képletekben az a szubsztituens (X_1), amely egy másik szubsztituens (X_2) „alatt” helyezkedik el, az α konfigurációban van, és ez a szubsztituens a szénatomhoz szaggatott vonallal vagy pontozott vonallal jelölt kötéssel kapcsolódik. A másik szubsztituens (X_2), amely az előbb említett szubsztituens (X_1) „felett” található, β konfigurációban van, és folyamatos vonallal kapcsolódik a szénatomhoz.

Ha egy változó szubsztituens két vegyértékű, akkor a változó definíciójában a vegyértékek állhatnak együtt és/vagy egymástól külön. Így például, egy R_i változó, amely a szénatomhoz $-C(=R_i)-$ módon kapcsolódik, lehet kétértékű, és a definíció szerint lehet oxocsoport vagy ketocsoport (és így $-CO-$ képletű karbonilcsoportot képez) vagy két külön kapcsolódó egy vegyértékű $\alpha-R_{ij}$ és $\beta-R_{ik}$ szubsztituens jelent. Ha egy kétértékű R_i szubsztituens definíciója szerint két egyértékű szubsztituens lehet, akkor a kétértékű szubsztituens „ $\alpha-R_{ij} : \beta-R_{ik}$ ” jellel vagy ennek valamely változatával jelöljük. Ilyen esetekben mind az $\alpha-R_{ij}$, mind a $\beta-R_{ik}$ a szénatomhoz kapcsolódik, és így $-C(\alpha-R_{ij})(\beta-R_{ik})-$ csoport képződik. Így például, ha a $-C(=R_6)-$ képletű csoportban található kétértékű R_6 szubsztituens jelentése két egyértékű csoport, akkor a két egyértékű csoport lehet $\alpha-R_{6.1}:\beta-R_{6.2} \dots \alpha-R_{6.9}:\beta-R_{6.10}$, amelyek $-C(\alpha-R_{6.1})(\beta-R_{6.2})-$, ... $-C(\alpha-R_{6.9})(\beta-R_{6.10})-$ csoportokat képeznek. Hasonló módon, a $-C(=R_{11})-$ csoportban található kétértékű R_{11} szubsztituens jelentése lehet két egyértékű csoport, vagyis $\alpha-R_{11.1}:\beta-R_{11.2}$. Az olyan

gyűrű szubsztituenseknél, amelyeknél nem létezik külön α és β orientáció (például a gyűrűben található szén-szén kettős kötés miatt), valamint az olyan szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensnél, ahol a szénatom nem egy gyűrűrendszer része, a fenti megoldás alkalmazható, de az α és β megjelölés hiányzik.

Ugyanugy, ahogy egy kétértékű szubsztituens definiálható két, külön egyértékű csoportként, ugyanugy két, külön egyértékű szubsztituens definiálható úgy, hogy együtt kétértékű csoportot képeznek. Így például, a $-C_1(R_i)H-C_2(R_j)H-$ képletben (ahol C_1 és C_2 önkényesen az első és második szénatom) R_i és R_j definiálható úgy, hogy (1) kettős kötést képeznek C_1 és C_2 között, vagy (2) kétértékű csoportot, például oxa-(-O-) csoportot jelentenek, és így epoxidot képeznek. Ha R_i és R_j együttes jelentése összetettebb csoport, például $-X-Y-$ képletű csoport, akkor az összetett csoport orientációja olyan, hogy a fenti képletben C_1 az X csoporthoz, és C_2 az Y csoporthoz kapcsolódik. Ennek megfelelően, ha R_i és R_j együtt $-CH_2-CH_2-O-CO-$ képletű csoportot képez, akkor ez a definíció egy olyan laktont jelent, amelyben a karbonilcsoport a C_2 szénatomhoz kötődik. Ha azonban, R_j és R_i jelentése együtt $-CO-O-CH_2-CH_2-$ képletű csoport, akkor a fentiek értelmében ez egy olyan lakton, ahol a karbonilcsoport a C_1 szénatomhoz kötődik.

Az egyes szubsztituensek szénatomszáma kétféle módon adható meg. Az első módszer szerint a változó teljes neve előtt adjuk meg a szénatomszámot, ahol az „1-4 szénatomos” megjelölés a csoportban található szénato-

mok minimális és maximális számát adja meg. Ilyenkor a megjelölés elválík a csoport nevéétől. Így például, az „1-4 szénatomos alkilcsoport” kifejezés olyan alkilcsoportot jelent, amely 1-4 szénatomot tartalmaz, ellenkező értelmű megjelölés hiányában beleértve az egyes izomer formákat. Különálló megjelölés esetében a megjelölés az adott csoport össz szénatomszámát adja meg. Így például, a „2-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport” $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CO}-$ képletű csoportot jelent, ahol n értéke 0, 1 vagy 2. A második módszernél a definíció egy részének szénatomszámát külön jelöljük meg, amikor is a szénatomok számát zárójelben adjuk meg, és közvetlenül a definíció érintett része elé írjuk. Ennél a konvenciónál a „(1-3 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport” jelentése azonos a 2-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport jelentésével, mivel az 1-3 szénatom csak az alkoxicsoporra vonatkozik. Hasonlóképpen, a 2-6 szénatomos alkoxi-alkil-csoport és a (1-3 szénatomos alkoxi)-(1-3 szénatomos alkil)-csoport ugyanúgy összesen 2-6 szénatomos alkoxi-alkil-csoportot jelent, de a két megjelölés annyiban eltér egymástól, hogy az előző megengedi, hogy akár az alkoxirész, akár az alkilrész önmagában 4 vagy 5 szénatomos legyen, de az utóbbi definíció mindkét csoport szénatomszámát 3-ban limitálja.

Összetett komplex (ciklikus) szubsztituensek megnevezése után zárójelben olyan megjelölést alkalmazunk, amely azonos a szubsztituens kémiai szerkezetét ábrázoló reakcióvázlatokban alkalmazott megjelöléssel.

A Boc rövidítés $-\text{C}(\text{O})\text{O}-t$ -butil képletű csoportot, a Troc rövidítés $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ képletű csoportot, a TES

rövidítés $-\text{Si}(\text{Et})_3$ képletű csoportot, a Ph rövidítés fenilcsoportot, az Ac rövidítés $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ képletű csoportot, és a Bz rövidítés $-\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ képletű csoportot jelent.

A találmány tehát (I) általános képletű 7-dezoxi- $-\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékokra, valamint a savas vagy bázikus funkcionális csoportot tartalmazó vegyületek farmakológiailag alkalmazható sóira vonatkozik, a képletben X^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxics csoport, előnyösen metoxics csoport, halogénatom, előnyösen klóratom, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport, trifluor-metil-csoport, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoport, benzil-oxi-metil-csoport, cianocsoport, azidocsoport vagy nitrocsoport,

R_1 jelentése metilcsoport, $-\text{C}_6\text{H}_5$ képletű csoport vagy fenilcsoport, amely egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituálva lehet, valamint 2-furilcsoport, 2-tienilcsoport, 1-naftilcsoport, 2-naftilcsoport vagy 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-\text{NHC}(\text{O})$ -alkil, előnyösen alkilrészében 4-6 szénatomos $-\text{NHC}(\text{O})$ -alkil, $-\text{NHC}(\text{O})$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, tri-

fluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -NHC(O)-fenil,

-NHC(O)C(CH₃)=CHCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃,

-NHC(O)OCH₂-fenil, -NH₂, -NHSO₂-4-metil-fenil,

-NHC(O)(CH₂)₃COOH, -NHC(O)-4-(SO₃H)-fenil,

-OH, -NHC(O)-1-adamantil, -NHC(O)O-3-tetrahidro-

-furanil, -NHC(O)O-4-tetrahidro-piranil,

-NHC(O)CH₂C(CH₃)₃, -NHC(O)C(CH₃)₃, alkilrészé-

ben 1-10 szénatomos -NHC(O)O-alkil, alkilrészében

1-10 szénatomos -NHC(O)NH-alkil, -NHC(O)NHPh,

egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos al-

kilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halo-

génatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal,

trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-ami-

no-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált

-NHC(O)NHPh, cikloalkilrészében 3-8 szénatomos

-NHC(O)-cikloalkil, -NHC(O)OC(CH₂CH₃)₂CH₃,

-NHC(O)OC(CH₃)₂CH₂Cl, -NHC(O)OC(CH₃)₂CH₂CH₃

képletű csoport, ftálimidocsoport, -NHC(O)-1-fenil-

-1-ciklopentil, -NHC(O)-1-metil-1-ciklohexil,

-NHC(S)NHC(CH₃)₃ vagy -NHC(O)NHCC(CH₃)₃

képletű csoport,

R₃ jelentése hidrogénatom, -NHC(O)-fenil vagy

-NHC(O)OC(CH₃)₃ képletű csoport, azzal a megszo-

rítással, hogy R₁ és R₂ közül az egyik jelentése hid-

rogénatom, és a másik jelentése hidrogénatomtól el-

térő,

R₄ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport,

-OAc ($-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), $-\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{Cl})_3$,
 $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+ \text{HCOO}^-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{fenil}$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ képletű csoport,
 $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ képletű csoport vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sója, $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ képletű csoport vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sója, $-\text{OC}(\text{O})-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ képletű csoport [ahol Z jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ képletű etilénecsoporthoz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ képletű propilénecsoporthoz, $-\text{CH}=\text{CH}-$ képletű csoport, 1,2-ciklohexánecsoporthoz vagy 1,2-fenilénecsoporthoz, R' jelentése hidroxilcsoporthoz, hidroxilbázis, $-\text{NR}'_2\text{R}'_3$, $-\text{OR}'_3$, $-\text{SR}'_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}'_4\text{R}'_5$ képletű csoport, ahol R'_2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoporthoz, R'_3 jelentése $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}'_6\text{R}'_7$ vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}'_6\text{R}'_7\text{R}'_8\text{X}^-$ képletű csoport, ahol n értéke 1-3, R'_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporthoz, R'_5 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoporthoz, benzilcsoporthoz, hidroxietilcsoporthoz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ képletű csoport vagy dimetil-amino-etilcsoporthoz, R'_6 és R'_7 jelentése metilcsoporthoz, etilcsoporthoz vagy benzilcsoporthoz vagy R'_6 és R'_7 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt pirrolidinocsoporthoz, piperidinocsoporthoz, morfolinocsoporthoz vagy N-metil-piperizino-csoporthoz képez, R'_8 jelentése metilcsoporthoz, etilcsoporthoz vagy benzilcsoporthoz, X^- jelentése halogenidion, a bázis NH_3 , $(\text{HOC}_2\text{H}_4)_3\text{N}$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{NH}$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$, N-metil-glükamin, NaOH vagy KOH],
valamint $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^2\text{R}^3$ képletű csoport [ahol

n értéke 1-3, R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport],
valamint $-OC(O)CH(R'')NH_2$ képletű csoport [ahol R'' jelentése hidrogénatom, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2$ -fenil, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ képletű csoport],
valamint prolin aminosav-maradék, $-OC(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2SO_3^-Y^+$ vagy $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2CH_2SO_3^-Y^+$ képletű csoport, ahol Y^+ jelentése Na^+ vagy $N^+(Bu)_4$,
valamint $-OC(O)CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_2OH$ képletű csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, azzal a megszorítással, hogy R_4 és R_5 közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése hidrogénatomtól eltérő,

R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-R_{71}:\beta-R_{72}$, ahol R_{71} és R_{72} közül az egyik jelentése hidrogénatom, a másik jelentés $-X_7$, ahol X_7 jelentése halogénatom vagy azidocsoport, és R_8 jelentése metilcsoport;

R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-H:\beta-R_{74}$, ahol R_{74} és R_8 együtt ciklopropilgyűrűt képez;

R_6 jelentése $R_{65}:R_{66}$, ha R_7 jelentése $R_{75}:R_{76}$, ahol R_{65} és R_{66} közül az egyik és R_{75} és R_{76} közül az egyik kettős kötést képez a kapcsolódó szénatomok között, és R_{65} és R_{66} közül a másik jelentése hidrogénatom és R_{75} és R_{76} közül a másik jelentése hidrogénatom,

és R_8 jelentése metilcsoport;

R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-R_{81}:\beta-R_{82}$, ahol R_{81} és R_{82} közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport és R_8 jelentése metilcsoport;

R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-R_{91}:\beta-R_{92}$, ahol R_{91} és R_{92} közül az egyik jelentése hidrogénatom és a másik jelentése W, ahol W jelentése $-OC(O)H$, alkilrészében 1-6 szénatomos $-O$ -alkil, cikloalkilrészében 3-6 szénatomos $-O$ -cikloalkil, $-O-(CH_2)_n$ -fenil, ahol n értéke 1-6, alkilrészében 1-10 szénatomos $-O-C(O)-$ -alkil, $-O-C(O)$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitro-csoporttal szubsztituált $-O-C(O)$ -fenil, $-O-C(O)$ -naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocssoporttal szubsztituált $-O-C(O)$ -naftil, $-O-C(O)$ -O-fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocssoporttal szubsztituált $-O-C(O)O$ -fenil, $-O-C(O)O$ -naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosan

1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált -O-C(O)O-naftil, alkilrészében 1-10 szénatomos -O-C(O)O-alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos -O-C(O)-NH-alkil, -O-C(O)-NH-fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált -O-C(O)-NH-fenil, -O-C(O)-NH-naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált -O-C(O)-NH-naftil, -O-C(O)OCH₂CHCl₂, -O-C(O)OCH₂CCl₃, -OSi(R¹⁶)₃ [ahol R¹⁶ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport], alkilrészében 1-6 szénatomos -O-CH₂-O-alkil, -O-CH₂-O-(CH₂)_n-fenil, ahol n értéke 1-3, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált -O-CH₂-O-(CH₂)_n-fenil, ahol n értéke 1-3,

vagy $-O-CH_2-O-CH_2-C-X_qH_{3-q}$ képletű csoport, ahol q értéke 0-3 és X jelentése halogénatom, és R_8 jelentése metilcsoport;

R_{30} jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, vagy $-O-C(O)CH_3$ képletű csoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)C_6H_5$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom,

R_4 jelentése hidroxilcsoport és

R_{30} jelentése hidroxilcsoport vagy $-OC(O)CH_3$ képletű csoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom,

R_4 jelentése hidroxilcsoport és

R_{30} jelentése hidroxilcsoport vagy $-COCH_3$ képletű csoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)NHC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom,

R_4 jelentése hidroxilcsoport és

R_{30} jelentése hidroxilcsoport vagy $-\text{OCOCH}_3$ képletű csoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése metilcsoport, $-\text{C}_6\text{H}_5$ képletű csoport, vagy egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, és

R_2 jelentése hidrogénatom, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-\text{NHC}(\text{O})$ -alkil, előnyösen alkilrészében 4-6 szénatomos $-\text{NHC}(\text{O})$ -alkil, valamint $-\text{NHC}(\text{O})$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-\text{NHC}(\text{O})$ -fenil, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2$ -fenil, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2$ -4-metil-fenil, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$, $-\text{NHC}(\text{O})$ -4- (SO_3H) -fenil, $-\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})$ -1-adamantil, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -3-tetrahidro-furanil, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -4-tetrahidro-piranil, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -alkil, egy-, kettő- vagy

háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -NHC(O)NHPH képletű csoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X^2 jelentése hidrogénatom.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

X^2 jelentése hidrogénatom,

R_1 jelentése metilcsoport, $-C_6H_5$ képletű csoport vagy egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, valamint 2-furilcsoport, 2-tienilcsoport, 1-naftilcsoport, 2-naftilcsoport vagy 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, $-NHC(O)H$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)$ -alkil, előnyösen alkilrészében 4-6 szénatomos $-NHC(O)$ -alkil, $-NHC(O)$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-NHC(O)$ -fenil,

-NHC(O)C(CH₃)=CHCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃,
 -NHC(O)OCH₂-fenil, -NH₂, -NHSO₂-4-metil-fenil,
 -NHC(O)(CH₂)₃COOH, -NHC(O)-4-(SO₃H)-fenil,
 -OH, -NHC(O)-1-adamantil, -NHC(O)O-3-tetrahidro-
 -furanil, -NHC(O)O-4-tetrahidro-piranil,
 -NHC(O)CH₂C(CH₃)₃, -NHC(O)C(CH₃)₃, alkilrészé-
 ben 1-10 szénatomos -NHC(O)O-alkil, alkilrészében
 1-10 szénatomos -NHC(O)NH-alkil, -NHC(O)NHPh,
 egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos al-
 kilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halo-
 génatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal,
 trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-ami-
 no-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált
 -NHC(O)NHPh, cikloalkilrészében 3-8 szénatomos
 -NHC(O)-cikloalkil, -NHC(O)OC(CH₂CH₃)₂CH₃,
 -NHC(O)OC(CH₃)₂CH₂Cl, -NHC(O)OC(CH₃)₂CH₂CH₃
 képletű csoport, ftálimidocsoport, -NHC(O)-1-fenil-
 -1-ciklopentil, -NHC(O)-1-metil-1-ciklohexil,
 -NHC(S)NHC(CH₃)₃ vagy -NHC(O)NHCC(CH₃)₃
 képletű csoport,

R₃ jelentése hidrogénatom, -NHC(O)-fenil vagy
 -NHC(O)OC(CH₃)₃ képletű csoport, azzal a megszo-
 rítással, hogy R₁ és R₂ közül az egyik jelentése hid-
 rogénatom, és a másik jelentése hidrogénatomtól el-
 térő,

R₄ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport,
 -OAc (-OC(O)CH₃), -OC(O)OCH₂C(Cl)₃,
 -OCOCH₂CH₂NH₃⁺ HCOO⁻, -NHC(O)fenil,
 -NHC(O)OC(CH₃)₃ képletű csoport,

-OCOCH₂CH₂COOH képletű csoport vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sója, -OCO(CH₂)₃COOH képletű csoport vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sója, -OC(O)-Z-C(O)-R' képletű csoport [ahol Z jelentése -CH₂CH₂ képletű etiléncsoport, -CH₂CH₂CH₂ képletű propiléncsoport, -CH=CH- képletű csoport, 1,2-ciklohexáncsoport vagy 1,2-feniléncsoport, R' jelentése hidroxilcsoport, hidroxilbázis, -NR'₂R'₃, -OR'₃, -SR'₃, -OCH₂C(O)NR'₄R'₅ képletű csoport, ahol R'₂ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R'₃ jelentése -(CH₂)_nNR'₆R'₇ vagy -(CH₂)_nN⁺R'₆R'₇R'₈X⁻ képletű csoport, ahol n értéke 1-3, R'₄ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, R'₅ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport, hidroxietilcsoport, -CH₂CO₂H képletű csoport vagy dimetilaminoetilcsoport, R'₆ és R'₇ jelentése metilcsoport, etilcsoport vagy benzilcsoport vagy R'₆ és R'₇ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt pirrolidinocsoportot, piperidinocsoportot, morfolinocsoportot vagy N-metilpiperizino-csoportot képez, R'₈ jelentése metilcsoport, etilcsoport vagy benzilcsoport, X⁻ jelentése halogenidion, a bázis NH₃, (HOC₂H₄)₃N, N(CH₃)₃, CH₃N(C₂H₄)₂NH, NH₂(CH₂)₆NH₂, N-metil-glükamin, NaOH vagy KOH], valamint -OC(O)(CH₂)_nNR²R³ képletű csoport [ahol n értéke 1-3, R² jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, R³ jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport],

valamint $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}'')\text{NH}_2$ képletű csoport [ahol R'' jelentése hidrogénatom, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2$ -fenil, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ képletű csoport],

valamint prolin aminosav-maradék, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-\text{Y}^+$ vagy $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-\text{Y}^+$ képletű csoport, ahol Y^+ jelentése Na^+ vagy $\text{N}^+(\text{Bu})_4$, valamint $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ képletű csoport,

- R_5 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, azzal a megszorítással, hogy R_4 és R_5 közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése hidrogénatomtól eltérő,
- R_6 jelentése $-\text{H}:-\text{H}$, ha R_7 jelentése $\alpha\text{-R}_{71}:\beta\text{-R}_{72}$, ahol R_{71} és R_{72} közül az egyik jelentése hidrogénatom, a másik jelentés $-\text{X}_7$, ahol X_7 jelentése halogénatom vagy azidocsoport, és R_8 jelentése metilcsoport;
- R_6 jelentése $-\text{H}:-\text{H}$, ha R_7 jelentése $\alpha\text{-H}:\beta\text{-R}_{74}$, ahol R_{74} és R_8 együtt ciklopropilgyűrűt képez;
- R_6 jelentése $\text{R}_{65}:\text{R}_{66}$, ha R_7 jelentése $\text{R}_{75}:\text{R}_{76}$, ahol R_{65} és R_{66} közül az egyik és R_{75} és R_{76} közül az egyik kettős kötést képez a kapcsolódó szénatomok között, és R_{65} és R_{66} közül a másik jelentése hidrogénatom és R_{75} és R_{76} közül a másik jelentése hidrogénatom, és R_8 jelentése metilcsoport;
- R_6 jelentése $-\text{H}:-\text{H}$, ha R_7 jelentése $\alpha\text{-R}_{81}:\beta\text{-R}_{82}$, ahol R_{81} és R_{82} közül az egyik jelentése hidrogénatom,

és a másik jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport és R_8 jelentése metilcsoport;

R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-R_{91}:\beta-R_{92}$, ahol R_{91} és R_{92} közül az egyik jelentése hidrogénatom és a másik jelentése W , ahol W jelentése $-OC(O)H$, alkilrészében 1-6 szénatomos $-O$ -alkil, cikloalkilrészében 3-6 szénatomos $-O$ -cikloalkil, $-O-(CH_2)_n$ -fenil, ahol n értéke 1-6, alkilrészében 1-10 szénatomos $-O-C(O)-$ -alkil, $-O-C(O)$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitro-csoporttal szubsztituált $-O-C(O)$ -fenil, $-O-C(O)$ -naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocssoporttal szubsztituált $-O-C(O)$ -naftil, $-O-C(O)$ - O -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocssoporttal szubsztituált $-O-C(O)O$ -fenil, $-O-C(O)O$ -naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6

szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporthal szubsztituált -O-C(O)O-naftil, alkilrészében 1-10 szénatomos -O-C(O)O-alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos -O-C(O)-NH-alkil, -O-C(O)-NH-fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporthal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporthal szubsztituált -O-C(O)-NH-fenil, -O-C(O)-NH-naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporthal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporthal szubsztituált -O-C(O)-NH-naftil, -O-C(O)OCH₂CHCl₂, -O-C(O)OCH₂CCl₃, -OSi(R¹⁶)₃ [ahol R¹⁶ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport], alkilrészében 1-6 szénatomos -O-CH₂-O-alkil, -O-CH₂-O-(CH₂)_n-fenil, ahol n értéke 1-3, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxi- csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporthal szubsztituált -O-CH₂-O-(CH₂)_n-fenil, ahol n értéke 1-3, vagy -O-CH₂-O-CH₂-C-X_qH_{3-q} képletű csoport, ahol q értéke 0-3 és X jelentése halogénatom, és R₈ jelentése metilcsoport;

R₃₀ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, vagy -O-C(O)CH₃ képletű csoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

X^2 orto-, meta- vagy para-helyzetben, előnyösen meta- vagy para-helyzetben, elsősorban meta-helyzetben található, és jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxycsoport, előnyösen metoxycsoport, halogénatom, előnyösen klóratom, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport, trifluor-metil-csoport, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoport, benzil-oxi-metil-csoport, cianocsoport, azidocsoport vagy nitrocsoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

X^2 orto-, meta- vagy para-helyzetben, előnyösen meta- vagy para-helyzetben, elsősorban meta-helyzetben található, és jelentése azidocsoport, cianocsoport, metoxycsoport vagy klóratom.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

X^2 orto-, meta- vagy para-helyzetben, előnyösen meta- vagy para-helyzetben, elsősorban meta-helyzetben található, és jelentése azidocsoport, cianocsoport, metoxycsoport vagy klóratom, és

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)C_6H_5$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom, R_4 jelentése hidroxilcsoport és

R_{30} jelentése hidroxilcsoport, vagy $-OC(O)CH_3$ képletű csoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

X^2 orto-, meta- vagy para-helyzetben, előnyösen meta- vagy para-helyzetben, elsősorban meta-helyzetben található, és jelentése azidocsoport, cianocsoport, metoxics csoport vagy klóratom és

R_1 jelentése fenilcsoport, vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom,

R_4 jelentése hidroxilcsoport és

R_{30} jelentése hidrogénatom, vagy $-COCH_3$ képletű csoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

X^2 jelentése hidrogénatom,

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)C_6H_5$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom,

R_4 jelentése hidroxilcsoport és

R_{30} jelentése hidroxilcsoport vagy $-OC(O)CH_3$ képletű csoport.

Különösen előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

X^2 jelentése hidrogénatom,

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom.

R_4 jelentése hidroxilcsoport és

R_{30} jelentése hidrogénatom vagy $-\text{COCH}_3$ képletű csoport.

Különösen előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

X^2 jelentése hidrogénatom,

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-\text{NHC(O)NHC(CH}_3)_3$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom,

R_4 jelentése hidroxilcsoport és

R_{30} jelentése hidroxilcsoport vagy $-\text{OCOCH}_3$ képletű csoport.

Különösen előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

X^2 jelentése hidrogénatom,

R_1 jelentése metilcsoport, $-\text{C}_6\text{H}_5$ képletű csoport vagy egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, $-\text{NHC(O)H}$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-\text{NHC(O)}$ -alkil, előnyösen alkilrészében 4-6 szénatomos $-\text{NHC(O)}$ -alkil, $-\text{NHC(O)}$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halo-

génatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -NHC(O)-fenil, -NHC(O)C(CH₃)=CHCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -NHC(O)OCH₂-fenil, -NH₂, -NHSO₂-4-metil-fenil, -NHC(O)(CH₂)₃COOH, -NHC(O)-4-(SO₃H)-fenil, -OH, NHC(O)-1-adamantil, -NHC(O)O-3-tetrahidro-furanil, -NHC(O)O-4-tetrahidro-piranil, -NHC(O)CH₂C(CH₃)₃, -NHC(O)C(CH₃)₃, alkilrészében 1-10 szénatomos -NHC(O)O-alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos -NHC(O)NH-alkil vagy egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált -NHC(O)NHPh képletű csoport.

A találmány oltalmi köréhez tartoznak különösen a (IIa) általános képletű, (IIIa) általános képletű, (IVa) általános képletű, (Va) általános képletű és (VIa) általános képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok, a képletekben X₇ jelentése fluoratom, brómatom, klóratom, jódatom, vagy azidocsoport,

W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₃₀ és X² jelentése a fenti.

A találmány tárgyához tartoznak továbbá különösen a (II) általános képletű, (III) általános képletű, (IV) általános képletű, (V) általános képletű és (VI) általános képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok, a képletekben

X_7 jelentése fluoratom, brómatom, klóratom, jódatom vagy azidocsoport,

W , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 és R_{30} jelentése a fenti.

Előnyösek azok a (II) vagy (IIa) általános képletű 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok és a savas vagy bázikus funkcionális csoportot tartalmazó vegyületek farmakológiailag alkalmazható sói, amelyek képletében

R_1 jelentése metilcsoport, $-C_6H_5$ képletű csoport, vagy egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)$ -alkil, előnyösen alkilrészében 4-6 szénatomos $-NHC(O)$ -alkil, $-NHC(O)$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-NHC(O)$ -fenil, $-NHC(O)C(CH_3)=CHCH_3$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NHSO_2$ -4-metil-fenil, $-NHC(O)(CH_2)_3COOH$, $-NHC(O)$ -4-(SO_3H)-fenil, $-OH$, $-NHC(O)$ -1-adamantil, $-NHC(O)O$ -3-tetrahidro-furanil, $-NHC(O)O$ -4-tetrahidro-piranil, $-NHC(O)CH_2C(CH_3)_3$,

- NHC(O)C(CH₃)₃, alkilrészében 1-10 szénatomos
 -NHC(O)O-alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos
 -NHC(O)NH-alkil, egy-, kettő- vagy háromszorosan
 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos al-
 koxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos al-
 kil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 széna-
 tomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal
 szubsztituált -NHC(O)NHPh vagy cikloalkilrészében
 3-8 szénatomos -NHC(O)-cikloalkil képletű csoport,
 R₃ jelentése hidrogénatom, -NHC(O)-fenil vagy
 -NHC(O)OC(CH₃)₃ képletű csoport, azzal a megszo-
 rítással, hogy R₂ és R₃ közül az egyik jelentése hid-
 rogénatom, és a másik jelentése hidrogénatomtól el-
 térő,
- R₄ jelentése hidrogénatom, -OH, -OAc (-OC(O)CH₃),
 -OC(O)OCH₂C(Cl)₃, -OCOCH₂CH₂NH₃⁺ HCOO⁻,
 -NHC(O)fenil, -NHC(O)OC(CH₃)₃ képletű csoport,
 -OCOCH₂CH₂COOH képletű csoport vagy ennek far-
 makológiailag alkalmazható sója, -OCO(CH₂)₃COOH
 képletű csoport vagy ennek farmakológiailag alkal-
 mazható sója valamint -OC(O)-Z-C(O)-R' képletű
 csoport [ahol Z jelentése -CH₂CH₂ képletű etilén-cso-
 port, -CH₂CH₂CH₂ képletű propilén-csoport, -CH=CH-
 képletű csoport, 1,2-ciklohexáncsoport vagy 1,2-fe-
 nilén-csoport, R' jelentése hidroxilcsoport, hidroxil-
 bázis, -NR'₂R'₃, -OR'₃, -SR'₃, -OCH₂C(O)NR'₄R'₅
 képletű csoport, ahol R'₂ jelentése hidrogénatom vagy
 metilcsoport, R'₃ jelentése -(CH₂)_nNR'₆R'₇ vagy
 -(CH₂)_nN⁺R'₆R'₇R'₈X⁻ képletű csoport, ahol n értéke

1-3, R'_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, R'_5 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport, hidroxietilcsoport, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ képletű csoport vagy dimetilaminoetilcsoport, R'_6 és R'_7 jelentése metilcsoport, etilcsoport vagy benzilcsoport vagy R'_6 és R'_7 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt pirrolidinocsoportot, piperidinocsoportot, morfolinocsoportot vagy N-metilpiperizino-csoportot képez, R'_8 jelentése metilcsoport, etilcsoport vagy benzilcsoport, X^- jelentése halogenidion, a bázis NH_3 , $(\text{HOC}_2\text{H}_4)_3\text{N}$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{NH}$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$, N-metil-glükamin, NaOH vagy KOH],

valamint $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^2\text{R}^3$ képletű csoport [ahol n értéke 1-3, R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport],

valamint $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}'')\text{NH}_2$ képletű csoport [ahol R'' jelentése hidrogénatom, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2$ -fenil, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ képletű csoport],

valamint prolin aminosav-maradék, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-\text{Y}^+$ vagy $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-\text{Y}^+$ képletű csoport, ahol Y^+ jelentése Na^+ vagy $\text{N}^+(\text{Bu})_4$,
valamint $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ képletű csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, azzal

a megszorítással, hogy R_4 és R_5 közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése hidrogénatomtól eltérő,

R_{30} jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy $-O-C(OCH_3)$ képletű csoport.

Előnyösek azok a (II) vagy (IIa) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)C_6H_5$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom, és

R_{30} jelentése $-C(O)CH_3$ képletű csoport.

Előnyösek továbbá azok a (II) vagy (IIa) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 , R_5 és R_{30} jelentése hidroxilcsoport.

Előnyösek továbbá azok a (II) vagy (IIa) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom, és

R_{30} jelentése $-OC(O)CH_3$ képletű csoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)NHC(CH_3)_3$ képletű csoport,
 R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom,
 R_4 jelentése hidroxilcsoport és
 R_{30} jelentése hidroxilcsoport vagy $-OC(O)CH_3$ képletű csoport.

Előnyösek továbbá a következő (II) általános képletű vegyületek:

7-dezoxi- $7\beta,8\beta$ -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 $2'-[\{ (2,2,2\text{-triklór-etil})\text{-oxi} \} \text{-karbonil}]$ -7-dezoxi- $7\beta,8\beta$ -
-metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
10-acetil-7-dezoxi- $7\beta,8\beta$ -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
N-debenzoil-n-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi- $7\beta,8\beta$ -
-metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.

Különösen előnyösek azok a (II) vagy (IIa) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,
 R_2 jelentése $-NHC(O)NHC(CH_3)_3$ képletű csoport,
 R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom,
 R_4 jelentése hidroxilcsoport és
 R_{30} jelentése hidroxilcsoport vagy $-OC(O)CH_3$ képletű csoport.

Előnyösek továbbá azok a (III) vagy (IIIa) általános képletű 7-halogén- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok és a savas vagy bázikus funkcionális csoportot tartalmazó vegyületek farmakológiailag alkalmazható sói, amelyek képletében

X_7 jelentése fluoratom, brómatom, klóratom, jódatom,
vagy azidocsoport,
 R_1 jelentése metilcsoport, $-C_6H_5$ képletű csoport, vagy

egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocs csoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, $-NHC(O)$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxil-csoporttal vagy nitrocs csoporttal szubsztituált $-NHC(O)$ -fenil, $-NHC(O)C(CH_3)=CHCH_3$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NHSO_2$ -4-metil-fenil, $-NHC(O)(CH_2)_3COOH$, $-NHC(O)$ -4-(SO_3H)-fenil, $-OH$, $-NHC(O)$ -1-adamantil, $-NHC(O)O$ -3-tetrahidro-furanil, $-NHC(O)O$ -4-tetrahidro-piranil, $-NHC(O)CH_2C(CH_3)_3$, $-NHC(O)C(CH_3)_3$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)O$ -alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)NH$ -alkil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocs csoporttal szubsztituált $-NHC(O)NHPh$, vagy cikloalkilrészében 3-8 szénatomos $-NHC(O)$ -cikloalkil képletű csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, $-NHC(O)$ -fenil vagy $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport, azzal a megszo-

rítással, hogy R_2 és R_3 közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése hidrogénatomtól eltérő,

R_4 jelentése hidrogénatom, $-OH$, $-OAc$ ($-OC(O)CH_3$), $-OC(O)OCH_2C(Cl)_3$, $-OCOCH_2CH_2NH_3^+ HCOO^-$, $-NHC(O)$ -fenil, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport, $-OCOCH_2CH_2COOH$ képletű csoport vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sója, $-CO(CH_2)_3COOH$ képletű csoport vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sója, $-OC(O)-Z-C(O)-R'$ képletű csoport [ahol Z jelentése $-CH_2CH_2-$ képletű etiléncsoport, $-CH_2CH_2CH_2-$ képletű propiléncsoport, $-CH=CH-$ képletű csoport, 1,2-ciklohexáncsoport vagy 1,2-feniléncsoport, R' jelentése hidroxilcsoport, hidroxilbázis, $-NR'_2R'_3$, $-OR'_3$, $-SR'_3$, $-OCH_2C(O)NR'_4R'_5$ képletű csoport, ahol R'_2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R'_3 jelentése $-(CH_2)_nNR'_6R'_7$ vagy $-(CH_2)_nN^+R'_6R'_7R'_8X^-$ képletű csoport, ahol n értéke 1-3, R'_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, R'_5 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport, hidroxil-etilcsoport, $-CH_2CO_2H$ képletű csoport vagy dimetil-amino-etilcsoport, R'_6 és R'_7 jelentése metilcsoport, etilcsoport vagy benzilcsoport vagy R'_6 és R'_7 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt pirrolidinocsoportot, piperidinocsoportot, morfolinocsoportot vagy N-metil-piperizino-csoportot képez, R'_8 jelentése metilcsoport, etilcsoport vagy benzilcsoport, X^- jelentése halogenidion, a bázis NH_3 , $(HOC_2H_4)_3N$, $N(CH_3)_3$,

$\text{CH}_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{NH}$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$, N-metil-glükamin, NaOH vagy KOH],

valamint $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^2\text{R}^3$ képletű csoport [ahol n értéke 1-3, R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport],

valamint $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}'')\text{NH}_2$ képletű csoport [ahol R'' jelentése hidrogénatom, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2$ -fenil, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ képletű csoport],

valamint prolin aminosav-maradék, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-\text{Y}^+$ vagy $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-\text{Y}^+$ képletű csoport, ahol Y^+ jelentése Na^+ vagy $\text{N}^+(\text{Bu})_4$, valamint $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ képletű csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, azzal a megszorítással, hogy R_4 és R_5 közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése hidrogénatomtól eltérő,

R_{30} jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ képletű csoport.

A (III) vagy (IIIa) általános képletben a 7-helyzetű halogénatom lehet α vagy β konfigurációban, és lehet fluoratom, brómatom, klóratom, jódatom vagy azidocsoport.

Előnyösek azok a (III) vagy (IIIa) képletű vegyületek, amelyek képletében

X_7 jelentése fluoratom,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom,

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport.

Különösen előnyösek azok a (III) vagy (IIIa) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)NHC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom,

R_4 jelentése hidroxilcsoport és

R_{30} jelentése hidroxilcsoport vagy $-OC(O)CH_3$ képletű csoport.

Különösen előnyösek továbbá azok a (III) vagy (IIIa) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_4 jelentése hidrogénatom és

R_5 jelentése hidroxilcsoport;

R_4 jelentése hidrogénatomtól eltérő és

R_5 jelentése hidrogénatom;

R_3 jelentése hidrogénatom és

R_1 jelentése fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport;

X_7 jelentése fluoratom;

X_7 jelentése fluoratom;

X_7 jelentése α -fluoratom;

X_7 jelentése fluoratom,

R_4 jelentése hidrogénatomtól eltérő és

R_5 jelentése hidrogénatom;

X_7 jelentése fluoratom,

R_3 jelentése hidrogénatom és

R_1 jelentése fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport.

Különösen előnyösek a következő (III) általános képletű vegyületek:

7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(t-butyl)-amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.

Ezen belül különösen előnyösek a következő (III) általános képletű vegyületek:

7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol és

2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.

Előnyösek továbbá azok a (IV) vagy (IVa) általános képletű $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok, amelyek képletében

R_1 jelentése metilcsoport, $-C_6H_5$ képletű csoport, vagy egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, $-NHC(O)H$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)$ -alkil, $-NHC(O)$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos al-

kilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -NHC(O)-fenil,
 -NHC(O)C(CH₃)=CHCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃,
 -NH₂, -NH₂SO₂-4-metil-fenil, -NHC(O)(CH₂)₃COOH,
 -NHC(O)-4-(SO₃H)-fenil, -OH, -NHC(O)-1-adamantil,
 -NHC(O)O-3-tetrahidro-furanil, -NHC(O)O-4-tetrahidro-piranil, -NHC(O)CH₂C(CH₃)₃, -NHC(O)C(CH₃)₃,
 alkilrészében 1-10 szénatomos -NHC(O)O-alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos -NHC(O)NH-alkil, egy-,
 kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált
 -NHC(O)NHPh, cikloalkilrészében 3-8 szénatomos
 -NHC(O)-cikloalkil képletű csoport,

R₃, R₄, R₅ és R₃₀ jelentése a fenti.

Különösen előnyösek azok a (IV) vagy (IVa) általános képletű $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok, amelyek képletében

R₁ jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R₂ jelentése -NHC(O)C₆H₅ képletű csoport,

R₃ és R₅ jelentése hidrogénatom és

R₃₀ jelentése -OC(O)CH₃ képletű csoport.

Különösen előnyösek továbbá azok a (IV) vagy (IVa) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom és

R_{30} jelentése hidroxilcsoport.

Különösen előnyösek továbbá azok a (IV) vagy (IVa) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)NHC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom,

R_4 jelentése hidroxilcsoport és

R_{30} jelentése hidroxilcsoport vagy $-OCOCH_3$ képletű csoport.

Különösen előnyösek ezen belül a következő (IV) általános képletű vegyületek:

7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-oxi}-karbonil]-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

10-acetil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

N-debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.

Előnyösek továbbá azok az (V) vagy (Va) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)C_6H_5$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom,

R_{30} jelentése $-C(O)CH_3$ képletű csoport.

Előnyösek továbbá azok az (V) vagy (Va) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 , R_5 és R_{30} jelentése hidrogénatom.

Előnyösek továbbá azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom és

R_{30} jelentése $-C(O)CH_3$ képletű csoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)NHC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom,

R_4 jelentése hidroxilcsoport és

R_{30} jelentése hidroxilcsoport vagy $-OCOCH_3$ képletű csoport.

Előnyösek továbbá azok az (V) vagy (Va) általános képletű izo-taxol-származékok, amelyek képletében

R_1 jelentése metilcsoport, $-C_6H_5$ képletű csoport vagy egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halo-

génatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, $-NHC(O)$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxil-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-NHC(O)$ -fenil, $-NHC(O)C(CH_3)=CHCH_3$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NHSO_2$ -4-metil-fenil, $-NHC(O)(CH_2)_3COOH$, $-NHC(O)$ -4-(SO_3H)-fenil, $-OH$, $-NHC(O)$ -1-adamantil, $-NHC(O)O$ -3-tetrahidro-furanil, $-NHC(O)O$ -4-tetrahidro-piranil, $-NHC(O)CH_2C(CH_3)_3$, $-NHC(O)C(CH_3)_3$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)O$ -alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)NH$ -alkil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-NHC(O)NHPh$, cikloalkilrészében 3-8 szénatomos $-NHC(O)$ -cikloalkil képletű csoport,

R_3 , R_4 , R_5 és R_{30} jelentése a fenti.

Az (V) vagy (Va) általános képletekben a 7-helyzetű hidroxilcsoport 7α és 7β konfigurációban állhat.

Előnyösek továbbá azok a (VI) vagy (VIa) általános képletű 7-dezoxi-7-W- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok, amelyek képletében

- R_1 jelentése metilcsoport, $-C_6H_5$ képletű csoport, vagy egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport,
- R_2 jelentése hidrogénatom, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)$ -alkil, előnyösen alkilrészében 4-6 szénatomos $-NHC(O)$ -alkil, $-NHC(O)$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált
- $-NHC(O)$ -fenil, $-NHC(O)C(CH_3)=CHCH_3$,
 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NHSO_2$ -4-metil-fenil,
 $-NHC(O)(CH_2)_3COOH$, $-NHC(O)$ -4-(SO_3H)-fenil,
 $-OH$, $-NHC(O)$ -1-adamantil, $-NHC(O)O$ -3-tetrahidro-furanil, $-NHC(O)O$ -4-tetrahidro-piranil,
 $-NHC(O)CH_2C(CH_3)_3$, $-NHC(O)C(CH_3)_3$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)O$ -alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)NH$ -alkil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoport-

tal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -NHC(O)NPh , cikloalkilrészében 3-8 szénatomos -NHC(O)- cikloalkil képletű csoport,

- R_3 jelentése hidrogénatom, -NHC(O)- fenil vagy $\text{-NHC(O)OC(CH}_3)_3$ képletű csoport, azzal a megszorítással, hogy R_2 és R_3 közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése hidrogénatomtól eltérő,
- R_4 jelentése hidrogénatom, -OH , -OAc (-OC(O)CH_3), $\text{-OC(O)OCH}_2\text{C(Cl)}_3$, $\text{-OCOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+ \text{HCOO}^-$, -NHC(O)fenil , $\text{-NHC(O)OC(CH}_3)_3$ képletű csoport, $\text{-OCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ képletű csoport vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sója, $\text{-OCO(CH}_2)_3\text{COOH}$ képletű csoport vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sója, -OC(O)-Z-C(O)-R' képletű csoport [ahol Z jelentése $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ képletű etilén-csoport, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ képletű propilén-csoport, -CH=CH- képletű csoport, 1,2-ciklohexán-csoport vagy 1,2-fenilén-csoport, R' jelentése hidroxil-csoport, hidroxilbázis, $\text{-NR}'_2\text{R}'_3$, $\text{-OR}'_3$, $\text{-SR}'_3$, $\text{-OCH}_2\text{C(O)NR}'_4\text{R}'_5$ képletű csoport, ahol R'_2 jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport, R'_3 jelentése $\text{-(CH}_2)_n\text{NR}'_6\text{R}'_7$ vagy $\text{-(CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}'_6\text{R}'_7\text{R}'_8\text{X}^-$ képletű csoport, ahol n értéke 1-3, R'_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport, R'_5 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport, benzil-csoport, hidroxietil-csoport, $\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ képletű csoport vagy dimetil-amino-etil-csoport, R'_6 és R'_7 jelentése metil-csoport, etil-

csoport vagy benzilcsoport vagy R'_6 és R'_7 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt pirrolidinocsoportot, piperidinocsoportot, morfolinocsoportot vagy N-metil-piperizino-csoportot képez, R'_8 jelentése metilcsoport, etilcsoport vagy benzilcsoport, X^- jelentése halogenidion, a bázis NH_3 , $(HOC_2H_4)_3N$, $N(CH_3)_3$, $CH_3N(C_2H_4)_2NH$, $NH_2(CH_2)_6NH_2$, N-metil-glükamin, NaOH vagy KOH],

valamint $-OC(O)(CH_2)_nNR^2R^3$ képletű csoport [ahol n értéke 1-3, R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport],

valamint $-OC(O)CH(R'')NH_2$ képletű csoport [ahol R'' jelentése hidrogénatom, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2$ -fenil, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ képletű csoport],

valamint prolin aminosav-maradék, $-OC(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2SO_3^-Y^+$ vagy $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2CH_2SO_3^-Y^+$ képletű csoport, ahol Y^+ jelentése Na^+ vagy $N^+(Bu)_4$, valamint $-OC(O)CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_2OH$ képletű csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, azzal a megszorítással, hogy R_4 és R_5 közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése hidrogénatomtól eltérő,

R_{30} jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy $-OC(O)CH_3$ képletű csoport.

Különösen előnyösek azok a (VI) vagy (VIa) általános képletű 7-dezoxi-7-W- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok, amelyek képletében

- R_1 jelentése metilcsoport, $-C_6H_5$ képletű csoport, vagy egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport,
- R_2 jelentése hidrogénatom, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)$ -alkil, előnyösen alkilrészében 4-6 szénatomos $-NHC(O)$ -alkil, $-NHC(O)$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-NHC(O)$ -fenil, $-NHC(O)C(CH_3)=CHCH_3$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NHSO_2$ -4-metil-fenil, $-NHC(O)(CH_2)_3COOH$, $-NHC(O)$ -4-(SO_3H)-fenil, $-OH$, $-NHC(O)$ -1-adamantil, $-NHC(O)O$ -3-tetrahidro-furanil, $-NHC(O)O$ -4-tetrahidro-piranil, $-NHC(O)CH_2C(CH_3)_3$, $-NHC(O)C(CH_3)_3$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)O$ -alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)NH$ -alkil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoport-

tal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -NHC(O)NPh , cikloalkilrészében 3-8 szénatomos -NHC(O)- cikloalkil képletű csoport,

W jelentése propionilcsoport, O-(2,2-diklór-etil)-karbonát, O-(2-klór-etil)-karbonát, O-metil-csoport, O-propil-csoport, O-allil-csoport, O-metoxi-metil-csoport, O-etoxi-metil-csoport, O-metoxi-etoxi-metil-csoport, O-benzil-oxi-metil-csoport, O-(2,2,2-triklór-etoxi)-metil-csoport, O-(2,2,2-triklór-etoxi)-metoxi-metil-csoport,

R_3 , R_4 , R_5 és R_{30} jelentése a fenti.

Különösen előnyösek továbbá azok a (VI) általános képletű 7-dezoxi-7-W- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok, amelyek képletében

R_1 jelentése metilcsoport, $\text{-C}_6\text{H}_5$ képletű csoport, vagy egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, alkilrészében 1-10 szénatomos -NHC(O)- alkil, előnyösen alkilrészében 4-6 szénatomos -NHC(O)- alkil, -NHC(O)- fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoport-

tal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxil-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált
 -NHC(O)-fenil , $\text{-NHC(O)C(CH}_3\text{)=CHCH}_3$,
 $\text{-NHC(O)OC(CH}_3\text{)}_3$, -NH_2 , -NHSO_2 -4-metil-fenil,
 $\text{-NHC(O)(CH}_2\text{)}_3\text{COOH}$, $\text{-NHC(O)-4-(SO}_3\text{H)-fenil}$,
 -OH , $\text{-NHC(O)-1-adamantil}$, $\text{-NHC(O)O-3-tetrahidro-}$
 -furanil , $\text{-NHC(O)O-4-tetrahidro-piranil}$,
 $\text{-NHC(O)CH}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3$, $\text{-NHC(O)C(CH}_3\text{)}_3$, alkilrészé-
ben 1-10 szénatomos -NHC(O)O-alkil , alkilrészében
1-10 szénatomos -NHC(O)NH-alkil , egy-, kettő- vagy
háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3
szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3
szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoport-
tal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy
nitrocsoporttal szubsztituált -NHC(O)NHPh , ciklo-
alkilrészében 3-8 szénatomos $\text{-NHC(O)-cikloalkil}$
képletű csoport,

W jelentése O-etoxi-metil-csoport, O-metoxi-etoxi-metil-
-csoport, O-benzil-oxi-metil-csoport, O-(2,2,2-triklór-
-etoxi)-metil-csoport, O-(2,2,2-triklór-etoxi)-metoxi-
-metil-csoport,

R_3 , R_4 , R_5 és R_{30} jelentése a fenti.

Különösen előnyösek továbbá azok a (VI) általános
képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztit-
tuált fenilcsoport,

R_2 jelentése $\text{-NHC(O)C}_6\text{H}_5$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom és

R_{30} jelentése -C(O)CH_3 képletű csoport.

Különösen előnyösek továbbá azok a (VI) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 , R_5 és R_{30} jelentése hidrogénatom.

Különösen előnyösek továbbá azok a (VI) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom és

R_{30} jelentése $-OC(O)CH_3$ képletű csoport.

Különösen előnyösek továbbá azok a (VI) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_1 jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

R_2 jelentése $-NHC(O)NHC(CH_3)_3$ képletű csoport,

R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom,

R_4 jelentése hidroxilcsoport és

R_{30} jelentése hidroxilcsoport vagy $-OCOCH_3$ képletű csoport.

A (VI) általános képletben

W előnyös jelentése propionilcsoport, O-(2,2-diklór-etil)-karbonát, O-(2-klór-etil)-karbonát, O-metil-csoport, O-propil-csoport, O-allil-csoport, O-metoxi-metil-csoport, O-etoxi-metil-csoport, O-metoxi-etoxi-metil-csoport, O-benzil-oxi-metil-csoport, O-(2,2,2-tri-

klór-etoxi)-metil-csoport, O-(2,2,2-triklór-etoxi)-metoxi-metil-csoport, vagy ezen belül elsősorban O-metoxi-metil-csoport, O-etoxi-metil-csoport, O-metoxi-etoxi-metil-csoport, O-benzil-oxi-metil-csoport, O-(2,2,2-triklór-etoxi)-metil-csoport, O-(2,2,2-triklór-etoxi)-metoxi-metil-csoport.

Az alkilrészében 1-10 szénatomos -NHC(O)-alkil képletű csoportra példaként említhető az -NHC(O)-n-pentil és -NHC(O)CH(CH₃)CH₂CH₃ képletű csoport.

Az 1-6 szénatomos alkilcsoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, így metilcsoport, etilcsoport, izopropilcsoport, terc-butilcsoport, izobutilcsoport és 2-metil-pentil-csoport.

Az 1-3 szénatomos alkoxics csoport lehet például metoxics csoport, etoxics csoport, propoxics csoport, és ennek izomer formái.

A halogénatom lehet fluoratom, brómatom, klóratom, jódatom vagy azidocsoport.

A találmány szerinti (II) általános képletű vegyületekre példaként említhetők a következők:

2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-oxi} -karbonil]-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-szukcinil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(β -alanil)- 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-formiát,

2'-glutaril-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-[-C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]- 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(β -szulfopropionil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(2-szulfoetil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(3-szulfopropil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(trietyl-szilil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(t-butil-dimetil-szilil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(N,N-dietil-amino-propionil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(N,N-dimetil-glicil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(glicil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-alanil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-leucil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-izoleucil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-valil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-fenil-alanil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-prolil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-lizil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-glutamil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-arginil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 10-acetil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-tetrahidrofurán-3-il-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(1-adamantoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-

$\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-fenil-amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(1-metil-1-ciklohexanoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(1-fenil-1-ciklopentanoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-ftalimido-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-tio-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-amil-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-neopentil-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(2-klór-1,1-dimetil-etil)-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(3-metil-3-pentil)-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-furil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-tienil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(1-naftil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-naftil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(4-bróm-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -
-metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(3,4-dimctoxi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -meta-
no- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(4-nitrofenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)- 7-dezoxi-7 β ,8 β -meta-
no- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-metoxi-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -meta-
no- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-

-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-meto-
-xi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-meto-
-xi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-
-fluor-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-
-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-meto-
-xi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-me-
-toxi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metoxi-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-me-
-toxi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -
-metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

valamint a savas vagy bázikus funkcionális csoportot tartalmazó vegyületek farmakológiailag alkalmazható sói.

A találmány szerinti (III) általános képletű vegyületekre példaként említhetők a következők:

- 2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-szukcinil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(β -alanil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-formiát,
2'-glutaril-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-[-C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(β -szulfopropionil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(2-szulfoetil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(3-szulfopropil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(trietyl-szilil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(t-butyl-dimetil-szilil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(N,N-dietyl-amino-propionil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(N,N-dimetil-glicil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(glicil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-alanil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-leucil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-izoleucil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-valil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-fenil-alanil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-prolil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-lizil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-glutamil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-arginil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 10-acetil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-tetrahidrofurán-3-il-oxi-karbonil-7-dezoxi-
 -7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-pivatoil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-n-hexil-amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-butyl-amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(1-metil-1-ciklohexanoil)-7-dezoxi-7-
 -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(1-fenil-1-ciklopentanoil)-7-dezoxi-7-
 -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-ftalimido-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-butyl-amino-tio-karbonil-7-dezoxi-7-
 -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-amil-oxi-karbonil-7-dezoxi-7-fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-neopentil-oxi-karbonil-7-dezoxi-7-fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(2-klór-1,1-dimetil-etil)-oxi-karbonil-7-
 -dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(3-metil-3-pentil)-oxi-karbonil-7-dezoxi-
 -7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-furil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(2-tienil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(1-naftil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-naftil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-bróm-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-nitrofenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metoxi-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-

-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-meto-
xi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-meto-
xi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-
-fluor-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-
-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-meto-
xi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-t-butyl-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metoxi-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 valamint a savas vagy bázikus funkcionális csoportot tartalmazó vegyületek farmakológiailag alkalmazható sói.

A találmány szerinti (IV) általános képletű vegyületekre példaként említhetők a következők:

2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-oxi}-karbonil]-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-deszbenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-2'-{(2,2,2-triklór-etil)-oxi}-karbonil}-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-deszbenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-szukcinil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(β -alanil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-formiát,
 2'-glutaril-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-[-C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(β -szulfopropionil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(2-szulfoetil-amido)-szukcinil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(3-szulfopropil-amido)-szukcinil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(triethyl-szilil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(t-butyl-dimetil-szilil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(N,N-diethyl-amino-propionil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(N,N-dimetil-glicil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(glicil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-alanil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-leucil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-izoleucil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-valil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-fenil-alanil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-prolil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-lizil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-glutamil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-arginil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 10-acetil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-(1-metil-1-ciklohexanoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(1-fenil-1-ciklopentanoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-ftalimido-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-tio-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-amil-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -
 izo-taxol,
 N-debenzoil-N-neopentil-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(2-klór-1,1-dimetil-etil)-oxi-karbonil-7-
 -dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(3-metil-3-pentil)-oxi-karbonil-7-dezoxi-
 $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-furil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(2-tienil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(1-naftil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-naftil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-bróm-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-nitrofenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butyl-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metoxi-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-metoxi-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

valamint a savas vagy bázikus funkcionális csoportot tartalmazó vegyületek farmakológiailag alkalmazható sói.

A találmány szerinti (V) általános képletű vegyületekre példaként említhetők a következők:

2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-oxi}-karbonil]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

$\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-szukcinil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(β -alanil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-formiát,

2'-glutaril- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-[C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(β -szulfopropionil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(2-szulfoetil-amido)-szukcinil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(3-szulfopropil-amido)-szukcinil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(trietyl-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(t-butyl-dimetil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(N,N-dietyl-amino-propionil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(N,N-dimetil-glicil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(glicil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-alanil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-leucil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-izoleucil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-valil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-fenil-alanil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-prolil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-lizil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-glutamil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-arginil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-tetrahidropirán-4-il-oxi-karbonil-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-pivaloil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-n-hexil-amino-karbonil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(1-metil-1-ciklohexanoil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(1-fenil-1-ciklopentanoil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-ftalimido- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-tio-karbonil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-amil-oxi-karbonil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-neopentil-oxi-karbonil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(2-klór-1,1-dimetil-etil)-oxi-karbonil-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(3-metil-3-pentil)-oxi-karbonil- $\Delta^{12,13}$ -izo-
 taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-furil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-tienil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(1-naftil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-naftil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-bróm-fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(3,4-metilén-dioxi-fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(3,4-dimetoxi-fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-nitrofenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metoxi-benzoil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
 -fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
 -fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
 -fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
 -fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
 -fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-meto-
 xi-fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-meto-
 xi-fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
 fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
 -fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
 -fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
 -fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-
 -fluor-fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-metoxi-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

valamint a savas vagy bázikus funkcionális csoportot tartalmazó vegyületek farmakológiailag alkalmazható sói.

Előnyösek továbbá a következő találmány szerinti vegyületek:

7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

N-de-(t-butil-oxi-karbonil)-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -taxoter,

7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

N-de-(t-butil-oxi-karbonil)-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter és

N-de-(t-butil-oxi-karbonil)-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter.

A találmány szerinti (IIa) általános képletű vegyületekre példaként említhetők:

2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-

-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butyl)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
 -7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butyl)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-
 -taxol,
 2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-7 β ,8 β -
 -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butyl)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
 -7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butyl)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-

$\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]- 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-7 β ,8 β -
 -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)- 7-dezoxi-7 β ,8 β -meta-
 no- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]- 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
 -7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-7 β ,8 β -
 -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]- 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-7 β ,8 β -
 -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter, és

2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
-amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.

A találmány szerinti (IIIa) általános képletű vegyü-
letekre példaként említhetők:

2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
-oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
-amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
-oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-bu-
til)-amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
-oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
-amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
-oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
-amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
 izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butyl)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
 izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butyl)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
 izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butyl)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
 izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butyl)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-7-
 -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-7-
 -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-7-

-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-7-fluor-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-7-
-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-7-
-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-7-
-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter.

A találmány szerinti (IVa) általános képletű vegyületekre példaként említhető:

2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
-oxi}-karbonil]- 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
 $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butyl)-
-amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -
izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
-oxi}-karbonil]- 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butyl)-
-amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
-oxi}-karbonil]-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
-amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-
taxol,
2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
-oxi}-karbonil]-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
-amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-
taxol,
2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
-oxi}-karbonil]- 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
-amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-
taxol,
2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
-oxi}-karbonil]- 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-

-amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter és
 2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.

A találmány szerinti (Va) általános képletű vegyületekre példaként említhető:

2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(m-ciano-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-

-oxi}-karbonil]- 7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(m-metoxi-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-bu-
 til)-amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(m-klór-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(m-azido-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]- 7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(p-ciano-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-ta-
 xol,
 2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-

-oxi}-karbonil]- 7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(p-metoxi-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 2-debenzoil-2-(p-klór-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-
 -oxi}-karbonil]- 7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-10-acetil-7-dezoxi-
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter, és
 2-debenzoil-2-(p-azido-benzoil)-N-debenzoil-N-(t-butil)-
 -amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (5) általános képletű oxazolidin-származékok előállítására, a képletben R_1 jelentése a fenti,

R_9 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R_{11} jelentése alkilrészében 1-2 szénatomos -(O-alkil)_n képletű csoporttal szubsztituált fenilcsoport, ahol n értéke 1-3,

R_{12} jelentése -C(O)H, alkilrészében 1-10 szénatomos -C(O)-alkil, előnyösen alkilrészében 4-6 szénatomos -C(O)-alkil, -C(O)-fenil, egy-, kettő- vagy három-

szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxil-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált

-C(O)-fenil, -C(O)-C(CH₃)=CHCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃,
 -C(O)OCH₂-fenil, -SO₂-4-metil-fenil, -C(O)(CH₂)₃-
 -COOH, -C(O)-4-(SO₃H)-fenil, -C(O)-1-adamantil,
 -C(O)O-3-tetrahidro-furanil, -C(O)O-4-tetrahidro-
 -piranil, -C(O)CH₂C(CH₃)₃, -C(O)C(CH₃)₃, alkilrészében 1-10 szénatomos -C(O)O-alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos -C(O)NH-alkil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -C(O)NHPh vagy cikloalkilrészében 3-8 szénatomos -C(O)-cikloalkil,
 -C(O)C(CH₂CH₃)₂CH₃, -C(O)C(CH₃)₂CH₂Cl,
 -C(O)C(CH₃)₂CH₂CH₃, -C(O)-1-fenil-1-ciklopentil,
 -C(O)-1-metil-1-ciklohexil, -C(S)NHC(CH₃)₃,
 -C(O)NHCC(CH₃)₃ vagy -C(O)NHPh képletű csoport, oly módon, hogy egy (3) általános képletű hidroxil-amin-származékot, a képletben

R₁ és R₃ jelentése a fenti,

R₂ jelentése -NHC(O)H, alkilrészében 1-10 szénatomos -NHC(O)-alkil, előnyösen alkilrészében 4-6 szénatomos -NHC(O)-alkil, -NHC(O)-fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3

szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxil-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált

-NHC(O)-fenil, -NHC(O)-C(CH₃)=CHCH₃,
 -NHC(O)OC(CH₃)₃, -NHC(O)OCH₂-fenil, -NH₂SO₂-4-metil-fenil, -NHC(O)(CH₂)₃-COOH, -NHC(O)-4-(SO₃H)-fenil, -NHC(O)-1-adamantil, -NHC(O)O-3-tetrahidro-furanil, -NHC(O)O-4-tetrahidro-piranil, -NHC(O)CH₂C(CH₃)₃, -NHC(O)C(CH₃)₃, alkilrészében 1-10 szénatomos -NHC(O)O-alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos -NHC(O)NH-alkil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -NHC(O)NHPh vagy cikloalkilrészében 3-8 szénatomos -NHC(O)-cikloalkil, -NHC(O)C(CH₂CH₃)₂CH₃, -NHC(O)C(CH₃)₂CH₂Cl, -NHC(O)C(CH₃)₂CH₂CH₃, -NHC(O)-1-fenil-1-ciklopentil, -NHC(O)-1-metil-1-ciklohexil, -NHC(S)NHC(CH₃)₃, -NHC(O)NHCC(CH₃)₃ vagy -NHC(O)NHPh képletű csoport,

(1) (4a) képletű, elektrondús benzaldehid-származékkal vagy

(2) (4) képletű elektrondús acetál származékkal

reagáltatunk, ahol

n értéke 1-3.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I-1) általános képletű vegyületek előállítására, oly módon, hogy egy (7) általános képletű szabad sav formájú oxazolidin-származékot (8) általános képletű bakkatin-származékkal reagáltatunk dehidratálószer jelenlétében, a képletekben

R_{30} és R_{34} jelentése azonos vagy különböző, és lehet alkilrészében 1-6 szénatomos $-OC(O)-$ alkil, alkilrészében 1-6 szénatomos $-O-C(O)O-$ alkil, vagy $-OC(O)OCH_2CX_3$ (ahol X jelentése halogénatom), $-OC(O)OCH_2CH_2SiR_{20}$ (ahol R_{20} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport) vagy $-OSi(R_{16})_3$ képletű csoport (ahol R_{16} jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport),

X^2 , R_{11} és R_{12} jelentése a fenti.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I-2) általános képletű vegyületek előállítására, oly módon, hogy egy (7) általános képletű, szabad sav formájú oxazolidin-származékot (8') általános képletű bakkatin-származékkal reagáltatunk dehidratálószer jelenlétében, a képletekben

R_{30} és R_{34} jelentése azonos vagy különböző, és lehet alkilrészében 1-6 szénatomos $-OC(O)-$ alkil, alkilrészében 1-6 szénatomos $-O-C(O)O-$ alkil, vagy $-OC(O)OCH_2CX_3$ (ahol X jelentése halogénatom), $-OC(O)OCH_2CH_2SiR_{20}$ (ahol R_{20} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport) vagy $-OSi(R_{16})_3$ képletű csoport (ahol R_{16} jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport),

X^2 , R_{11} és R_{12} jelentése a fenti.

A találmány tárgyához tartoznak továbbá az új (8) általános képletű vegyületek, ahol

R_{34} jelentése 2-(3-metil-butil)-dimetil-szilil-O-, (n-butil)₃-szilil-O-, 2-(2-metil-etil)-dietil-szilil-O-, ciklohexil-dimetil-szilil-O-, cikloheptil-dimetil-szilil-O-képletű csoport.

A találmány kiterjed továbbá az új (8') általános képletű vegyületekre, ahol

R_{34} jelentése 2-(3-metil-butil)-dimetil-szilil-O-, (n-butil)₃-szilil-O-, 2-(2-metil-etil)-dietil-szilil-O-, ciklohexil-dimetil-szilil-O-, cikloheptil-dimetil-szilil-O-képletű csoport.

A találmány szerinti vegyületeket az 1-7. és 46. reakcióvázlatban bemutatott módon állítjuk elő. A találmány szerinti vegyületeket általában szabad 13-hidroxi-csoporttal rendelkező védett bakkatin-származékból állítjuk elő, amelyekre példaként említhető az 1. és 2. reakcióvázlatban szereplő iii képletű vegyület, valamint a 7. reakcióvázlatban szereplő xvii képletű vegyület, amelyek oxidálásával v vagy xviii képletű 13-keto-bakkatin-származékot kapunk. A megfelelő enon-származékot ezután aktivált cinkkel vagy elektrolitikus úton vagy megfelelő fémreagenssel, így nátrium- vagy alumínium-amalgámmal, króm(II)-sóval vagy más megfelelő redukáló potenciállal rendelkező redukálószerrel redukáljuk. A kapott enol-származékot (a 3. reakcióvázlatban vi képletű vegyület és a 7. reakcióvázlatban xix képletű vegyület) védett oldallánc prekursorral kapcsoljuk, amely több módszerrel meg-

valósítható. A vi vagy xix képletű enol-származék kapcsolását előnyösen a PCT/US93/11827 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben bemutatott módon állítjuk elő (lásd 24. oldal 14. sor, valamint 8., 11., 13., 16., 22., 28. és 60. preparatív példa).

Ennek során a vi vagy xix képletű enol-származékot védett izoszerinil-karbonsavval, így vii képletű vegyülettel kondenzáljuk dehidratálószer, így diciklohexil-karbodiimid vagy más karbodiimid, karbonil-diimidazol, 2,2-dipiridil-karbonát, alkil- vagy aril-szulfonil-klorid, vagy -szulfonsav-anhidrid vagy más dehidratálószer jelenlétében észterek előállításánál szokásos módon, amelynek során viii vagy xi képletű védett taxol-származékot kapunk. A vi vagy xix képletű enol-származék kondenzálható továbbá egy oldallánc prekuzorral az irodalomból ismer módon (Kingston D.G.I.: *Pharmac. Ther.* **52**, 1-34 (1991); Commercon A., Bézard D., Bernard F., Bourzat J.D.: *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5185 (1992); Georg G.I., Cheruvallath Z.S., Himes R.H., Mejillano M.R.: *BioMed. Chem. Lett.* **2**, 295 (1992); Kingston D.G.I., Molinero A.A., Rimoldi J.M.: *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **61**, 1-206 (1993)). A kapott viii vagy xi képletű védett paxol-származékról a védőcsoportot eltávolítva ix vagy xii képletű taxol-származékot kapunk.

Közelebbről, a találmány szerinti vegyületek előállíthatók az 1., 2. és 3. reakcióvázlatban bemutatott módon. Ennek során a 10-dezacetil-bakkatin III (Chauviere G., Guenard D., Picot F., Senihl V., Potier P.: *C.R. Acad. Sc. Paris II. sorozat* **93**, 501 (1981)) szelektíven védhető a 7-

helyzetben például karbonát, észter vagy szilil védőcsoporttal, amelynek során ii képletű védett bakkatint kapunk. A ii képletű 7 védett bakkatint a 10-helyzetben karbonát- vagy észtercsoporttal védve iii képletű vegyületet kapunk. Ha a 10-helyzetű védőcsoport acetát, akkor a iii képletű vegyület 7-helyzetben védett bakkatin III. A folyamatot az 1. reakcióvázlat mutatja, ahol

R^{10} jelentése $-C(O)CH_3$ képletű csoport és

R^{14} jelentése alkilrészében 1-6 szénatomos $-C(O)$ -alkil, alkilrészében 1-6 szénatomos $-C(O)O$ - alkil (előnyösen terc-butil), $-C(O)OCH_2CX_3$ (ahol X jelentése halogénatom), $-C(O)OCH_2CH_2SiR_{20}$ (ahol R_{20} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport), vagy $-Si(R_{16})_3$ képletű csoport.

Ugyanezt a 10-acetil-származékot mutatja a 2. reakcióvázlat. Itt a 10-helyzetben védett bakkatin, elsősorban a 10-helyzetben acetilcsoporttal védett bakkatin egy iv képletű bakkatin(III). A iv képletű vegyületet az 1. reakcióvázlatban a ii képletű vegyületnél megadott módon védve iii képletű vegyületet kapunk, ahol

R_{10} előnyös jelentése acetát.

A iii képletű vegyület 13-hidroxilcsoportját oxidálva v képletű keton-származékot kapunk. Az oxidáció megvalósítható mangán-dioxiddal aprotikus oldószerben, így metilén-kloridban, tetrahidrofuránban, dioxánban, kloroformban, toluolban vagy alkánban, például hexánban, pentánban vagy heptánban. A reakciót általában 0-60 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten végezzük. Az oxidálás megvalósítható más oxidálószerekkel is, így

króm-trioxiddal piridinben, piridinium-dikromáttal, piridinium-klór-kromáttal, kálium-permanganáttal, tetrapropil-ammónium-perrutenáttal, Dess-Martin-féle perjodáttal, vagy más ismert oxidálószerekkel. A reakciót a 2. reakcióvázlat mutatja, ahol

R^{10} jelentése $-C(O)CH_3$ képletű csoport és

R^{14} jelentése alkilrészében 1-6 szénatomos $-C(O)$ -alkil, alkilrészében 1-6 szénatomos $-C(O)O$ -alkil (ahol az alkilcsoport előnyösen terc-butilcsoport), $-C(O)OCH_2CX_3$ (ahol X jelentése halogénatom), $-C(O)OCH_2CH_2SiR_{20}$ (ahol R_{20} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport), vagy $-Si(R_{16})_3$ képletű csoport.

A 3. reakcióvázlat szerint az v képletű keton-származék vi képletű enol-származékká redukálható. A redukció könnyen megvalósítható fém cinkkel, amit ln sósavval, vízzel, etanollal és éterrel történő mosással aktiválunk. A redukciót általában ecetsavban valósítjuk meg $25\text{ }^{\circ}C$ hőmérsékleten és 2-4 óra alatt. A reakció elvégezhető $0\text{ }^{\circ}C$ hőmérsékleten 24-48 óra alatt, vagy legfeljebb $70\text{ }^{\circ}C$ hőmérsékleten is 10-20 perc alatt. A reakció megvalósítható vizes ecetsavban, ammónium-kloridot tartalmazó metanolban, vagy vízzel elegyedő oldószerben, így tetrahidrofuranban vagy dioxánban, amely ecetsavat, hangyasavat vagy más karbonsavat vagy vizes savat, így sósavat, nátrium-biszulfátot vagy foszforsavat tartalmaz. A redukció megvalósítható továbbá elektrolitikusan megfelelő oldószerben, így metanolban, piridinban, tetrahidrofuranban vagy dioxánban, szén vagy platina elektróddal, valamint a redukció elvégzéséhez szükséges elektrolitikus potenciál-

lal. A redukció megvalósítható továbbá más fémekkel is, így nátrium- vagy alumínium-amalgámmal, vagy króm(II)-sóval. A vi képletű enol-származék könnyen vii képletű oxazolidin-karbonsav-származékkal kapcsolható megfelelő oldószerben, így toluolban, xilolban, tetrahidrofuránban vagy dioxánban, dehidratálószer, így diciklohexil-karbodiimid vagy más karbodiimid, karbonil-diimidazol, 2,2-dipiridil-karbonát, alkil- vagy aril-szulfonil-klorid, vagy szulfonsav-anhidrid vagy más ismert dehidratálószer jelenlétében, és katalizátor, így 4-dimetil-amino-piridin vagy tri-n-butyl-foszfín katalizátor jelenlétében, amelynek során viii képletű védett enol-észter-származékot kapunk. Ha a 7-helyzetben található R^{14} védőcsoport szelektivitása eltér az R^{10} védőcsoport szelektivitásától, és enyhe savval vagy hidrogénezéssel eltávolítható, akkor a viii képletű védett enol-észter-származék a védőcsoport eltávolításával ix képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékká alakítható. Ha például R^{14} jelentése szililcsoport, így trimetil- vagy trietil-szilil-csoport, és R^{10} jelentése acetát, akkor a viii képletű védett enol-észter-származékot enyhe savval, így 80 tömeg%-os, vizes ecetsavval kezeljük 4-110 órán keresztül 10-60 °C hőmérsékleten, és így ix képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékot kapunk. Alternatív módon, a védőcsoport eltávolítása megvalósítható enyhe savval, így 0,1n sósavval metanolban vagy etanolban, vagy más savval, így trifluor-ecetsavval, vagy metán-szulfonsavval alkoholban vagy vizes alkoholban. Ha az R^{14} védőcsoport hidrogénezéssel eltávolítható, ilyen a benzil-oxi-metil-éter, akkor a viii képletű védett enol-észter-származék ix képletű

$\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékká történő átalakítása megvalósítható hidrogénezéssel is, megfelelő oldószerben, így metanolban, etanolban, etil-acetátban vagy tetrahidrofuranban, hidrogénező katalizátor, így fém palládium, palládium/szén vagy Raney-nikkel jelenlétében.

A találmány oltalmi körébe tartoznak a 6,7-, 7- és 7,8-helyzetben módosított $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok, amelyek előállítását a 4-7. reakcióvázlatok mutatják. Ennek során a viii képletű vegyület R^{14} védőcsoportjának szelektív eltávolításával x képletű 7-hidroxi-származékot kapunk. Ha a viii képletű vegyületben R^{14} jelentése triklór-etil-karbonát, és R^{10} jelentése észter vagy éter, akkor cinkkel enyhén savas közegben, így ecetsav/víz elegyben vagy sósavval vagy ammónium-kloriddal savanyított metanolban, etanolban vagy más alkoholban x képletű 7-hidroxi-származékot kapunk. Ha a viii képletű vegyületben R^{14} jelentése szilil-éter, így trimetil- vagy trietil-szilil-csoport, és R^{10} jelentése észter vagy éter vagy karbonát, akkor tetra-n-butil-ammónium-fluoriddal vagy piridin-hidrofluoriddal vagy trietil-ammónium-hidrofluoriddal megfelelő oldószerben, így tetrahidrofuranban, dioxánban vagy alkoholban, például metanolban vagy etanolban x képletű 7-hidroxi-származékot kapunk.

Az olyan xi képletű vegyület, ahol R^6 és R^7 együtt kettős kötést képez, és R^8 jelentése metilcsoport, egy védett 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származék, amely könnyen előállítható a x képletű vegyületből a 7-hidroxilcsoport triflát csoporttá történő átalakításával és eli-

minálásával. Ennek során a x képletű 7-hidroxi-származékot trifluor-metán-szulfonsav-anhidriddel kezeljük metilén-kloridban, 1,2-diklór-etánban, kloroformban vagy más aprotikus oldószerben bázis, így piridin, 2-metil-piridin, 2,6-dimetil-piridin vagy 2,4,6-trimetil-piridin jelenlétében $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten 10 perc és 10 óra közötti reakcióidővel, amelynek során a x képletű alkohol-származék trifluor-metán-szulfonátját kapjuk. A trifluor-metán-szulfonátot 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-énnel, 1,5-diaza-biciklo[4.3.0]non-5-énnel vagy más erős amin-bázissal tetrahydrofuránban, dioxánban vagy más aprotikus oldószerben kezelve $0-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten és 10 perc és 10 óra közötti reakcióidővel xi képletű $\Delta^{6,7}$ -származékot kapunk. A x képletű trifluor-metán-szulfonát eliminálása megvalósítható más erős bázisokkal is, így litium-, kálium- vagy nátrium-hexametil-diszilazánnal, litium-dietyl- vagy -diizopropil-amiddal, nátrium- vagy kálium-terc-butoxiddal vagy más erős bázissal megfelelő oldószerben, így tetrahydrofuránban, dioxánban vagy terc-butyl-alkoholban $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+90\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, és 10 perc és 5 óra közötti reakcióidővel.

Azok a xi képletű vegyületek, ahol

R^6 jelentése hidrogénatom,

R^7 és R^8 együtt $7\beta,8\beta$ -metano-csoportot képez,

védett 7-dezoxi- $7\beta,8\beta$ -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok, amelyek szintén előállíthatók a x képletű alkohol trifluor-metán-szulfonátjából. Ennek során a x képletű trifluor-metán-szulfonátot nátrium-aziddal, nátrium-kloriddal, nátrium-szulfáttal, kálium-aziddal, kálium-kloriddal,

kálium-szulfáttal vagy más sóval kezeljük vizes tetrahidrofuránban, vizes dioxánban, vizes metanolban vagy vizes etanolban vagy víz és más vízzel elegyedő oldószer elegyében 0-90 °C közötti hőmérsékleten és 20 perc és 48 óra közötti reakcióidővel. Alternatív módon, a x képletű tri-flát kezelhető 10-500-szoros feleslegű szilikagéllal lassú áramlású kromatográfiás eljárásban vagy szakaszos módszerben oldószerben, így toluolban, tetrahidrofuránban, dioxánban, metilén-kloridban, etil-acetátban, dimetil-formamidban, dimetil-amidban vagy más oldószerben, 1-200 óra reakcióidővel és szobahőmérsékleten.

Azok a xi képletű vegyületek, ahol

R^6 jelentése hidrogénatom,

R^7 jelentése fluoratom és

R^8 jelentése metilcsoport,

védett 7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok, amelyek előnyösen előállíthatók, ha x képletű alkoholt reagenssel, így dietil-amino-kén-trifluoriddal (DAST), dimetil-amino-kén-trifluoriddal (metil-DAST), bisz(dimetil-amino)-kén-difluoriddal, bisz(dietil-amino)-kén-difluoriddal vagy (dietil-amino)-(dimetil-amino)-kén-difluoriddal kezelünk. A konverziót előnyösen DAST vagy metilDAST segítségével végezzük. Ez a reakció megvalósítható aprotikus oldószerben, így metilén-kloridban (CH_2Cl_2), kloroformban ($CHCl_3$), fluor-triklór-metánban (Freon 11), etilén-glikol-dimetil-éterben (glim), 2-metoxi-etil-éterben (diglim), piridinben, szénhidrogénben, így pentánban, hexánban vagy izooktánban, tetrahidrofuránban (THF), benzolban, toluolban vagy xilolban. Oldószerként előnyösen

alkalmazható a metilén-klorid. A reakciót $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti vagy ennél nagyobb hőmérsékleten valósítjuk meg. A reakciót általában alacsony hőmérsékleten, például $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten kezdjük, majd hagyjuk nagyobb hőmérsékletre, például $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre melegedni. A reakciót vízzel állítjuk meg, majd a nyersterméket a szokásos extrahálási módszerekkel izoláljuk, és a szokásos kromatográfiás módszerekkel és/vagy kristályosítással tisztítjuk.

Azok a xi képletű vegyületek, ahol R^6 és R^7 együtt kettős kötést képez és R^8 jelentése metilcsoport, védett 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok, amelyek előállíthatók, ha x képletű alkoholt reagenssel, így dietil-amino-kén-trifluoriddal (DAST), dimetil-amino-kén-trifluoriddal (metilDAST), bisz(dimetil-amino)-kén-difluoriddal, bisz(dietil-amino)kén-difluoriddal vagy (dietil-amino)(dimetil-amino)-kén-difluoriddal kezelünk a fent ismertetett módon.

Azok a xi képletű vegyületek, ahol R^6 jelentése hidrogénatom, R^7 és R^8 együtt $7\beta,8\beta$ -metano-csoportot képez, védett 7-dezoxi- $7\beta,8\beta$ -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok, amelyek előállíthatók, ha x képletű alkoholt reagenssel, így dietil-amino-kén-difluoriddal (DAST), dimetil-amino-kén-trifluoriddal (metilDAST), bisz(dimetil-amino)-kén-difluoriddal, bisz(dietil-amino)-kén-difluoriddal vagy (dietil-amino)(dimetil-amino)-kén-difluoriddal kezelünk a fent ismertetett módon.

A 4. reakcióvázlat szerint a xi képletű védett $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol-származék a védőcsoport eltávolításával xii
képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékká alakítható. Ennek
során a xi képletű vegyület oxazolidin-részét enyhe savval
kezeljük vizes vagy alkoholos oldószerben, amelynek so-
rán xii képletű 13-izoszerinil- $\Delta^{12,13}$ -bakkatin III-t ($\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol-származékot) kapunk. Közelebbről, a xi képletű
vegyület oxazolidin-részét enyhe savval, így 80 tömeg%-
-os, vizes ecetsavval kezeljük 4-110 órán keresztül, és 10-
-60 °C közötti hőmérsékleten, amelynek során xii képletű
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékot kapunk. Alternatív módon, a
védőcsoport eltávolítása megvalósítható más enyhe sav-
val, így 0,1 n sósavval metanolban vagy etanolban, vagy
más savval, így trifluor-ecetsavval vagy metán-szulfon-
savval alkoholban vagy vizes alkoholban. A xi képletű
vegyület oxazolidin-része eltávolítható továbbá hidrogé-
nezéssel is. Ennek során a xi képletű vegyületet oldószer-
ben, így metanolban, etanolban, etil-acetátban, tetrahidro-
furánban vagy más hasonló oldószerben hidrogénezzük ka-
talizátor, így fém-palládium, palládium/szén vagy Raney-
-nikkel jelenlétében, amelynek során xii képletű $\Delta^{12,13}$ -i-
zo-taxol-származékot kapunk.

Az 5. reakcióvázlat szerint az olyan xiii képletű
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok, ahol

R^{14} jelentése karbonát, karbamát, éter, észter vagy szilil-
-éter,

előállítható a viii képletű vegyület oxazolidin-részének
szelektív hasításával. Ennek során a viii képletű vegyület
oxazolidin-részét a fent leírt módon enyhe savval reagál-

tatjuk vizes vagy alkoholos oldószerben, amikoris xiii képletű 13-izoszerinil- $\Delta^{12,13}$ -bakkatin III-t ($\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékot) kapunk. Közelebbről, a viii képletű vegyület oxazolidin-részét enyhe savval, így 80 tömeg%-os, vizes ecetsavval kezeljük 4-110 órán keresztül és 10-60 °C közötti hőmérsékleten, amikoris xiii képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékot kapunk. Alternatív módon, a védőcsoport eltávolítása megvalósítható más enyhe savval is, így 0,1n sósavval metanolban vagy etanolban, vagy más savval, így trifluor-ecetsavval, vagy metán-szulfonsavval alkoholban vagy vizes alkoholban. A viii képletű vegyület oxazolidin-része eltávolítható továbbá hidrogénezéssel. Ennek során a viii képletű vegyület oxazolidin-részét oldószerben, így metanolban, etanolban, etil-acetátban vagy tetrahidrofuranban hidrogénezzük katalizátor, így fém-palládium, palládium/szén vagy Raney-nikkel jelenlétében, amikoris xiii képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékot kapunk.

A 6. reakcióvázlat szerint az olyan xv képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok, ahol R^{17} jelentése észter, karbonát, karbamát vagy éter, előállíthatók a x képletű oxazolidinil-7-hidroxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származék xiv képletű 7-szubsztituált oxazolidin-származékká történő átalakításával, majd az oxazolidin-gyűrű hasításával. A xiv képletű 7-észter-oxazolidin-származék előállítható a x képletű oxazolidinil-7-hidroxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol észterezésével, amit acil-halogeniddel, acil-anhidriddel vagy karbonsavval végzünk dehidratálószer jelenlétében, a szokásos módon. A xiv képletű 7-kar-

bonát-oxazolidin-származék előállítható a x képletű oxazolidinil-7-hidroxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származék és alkoxi-klór-formiát vagy alkoxi-karbonát-anhidrid reakciójával a szokásos módon. A xiv képletű 7-karbonát-oxazolidin-származék előállítható továbbá a x képletű oxazolidinil-7-hidroxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származék és foszgén, difoszgén, trifoszgén vagy p-nitrofenil-klór-formiát reakciójával és az intermediereként keletkező klór-formiát vagy p-nitrofenil-karbonát alkoholos kezelésével, amit a szokásos módon végzünk. Az xiv képletű 7-karbamát-oxazolidin-származék előállítható a x képletű oxazolidinil-7-hidroxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származék és alkil- vagy aril-izocianát reakciójával a szokásos módon. A xiv képletű 7-karbamát-oxazolidin-származék előállítható továbbá a x képletű 7-hidroxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származék és a fent ismertetett módon aminnal előállított karbonát reakciójával. A xiv képletű 7-karbamát-oxazolidin-származék előállítható továbbá a x képletű oxazolidinil-7-hidroxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származék és foszgén, difoszgén, trifoszgén vagy p-nitrofenil-klór-formiát reakciójával és az intermediereként keletkező klór-formiát vagy p-nitrofenil-karbonát aminos kezelésével, amit a szokásos módon végzünk. A xiv képletű 7-alkoxi-metil- vagy 7-aril-oxi-metil-éter-oxazolidin-származék előállítható a x képletű oxazolidinil-7-hidroxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származék és klór-metil-alkil- vagy klór-metil-aril-éter reakciójával a szokásos módon. A xiv képletű 7-alkil- vagy 7-aril-éter-oxazolidin-származék előállítható a x képletű oxazolidinil-7-hidroxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származék és bázis, így nátrium-hidrid, kálium-hidrid,

litium-dietyl- vagy -diizopropil-amid, nátrium- vagy kálium-hexametil-diszilazán vagy más erős bázis reakciójával oldószerben, így tetrahidrofuránban, dioxánban, dimetoxi-etánban vagy más hasonló oldószerben, -78°C és $+60^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten és alkil-halogenid, így metil-jodid, etil-jodid, benzil-klorid vagy allil-klorid vagy -bromid jelenlétében 10 perc és 48 óra közötti reakcióidővel, amelynek során xiv képletű 7-alkoxi- vagy 7-aril-oxi-metil-éter-oxazolidin-származékot kapunk. A xiv képletű 7-alkil- vagy 7-aril-éter-oxazolidin-származék előállítható továbbá a (10) képletű 7-hidroxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származék és diazo-alkán vagy aril-diazo vegyület reakciójával, átmeneti fémkatalizátor, így ródium, ruténium vagy palládium jelenlétében, aprotikus oldószerben, így tetrahidrofuránban, dioxánban vagy dimetil-formamidban, -20°C és $+150^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten.

A 6. reakcióvázlat szerint a kapott xiv képletű 7-subsztituált oxazolidin-származék, amely lehet 7 észter, karbonát, karbamát vagy éter, a védőcsoport eltávolításával xv képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékká alakítható, amit a viii képletű oxazolidin-származék xiii képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékká történő átalakításával analóg módon, az 5. reakcióvázlatban leírtak szerint végzünk. A 6. reakcióvázlatban

R^{17} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, $-(\text{CH}_2)_n$ -fenil (ahol n értéke 1-6), alkilrészében 1-10 szénatomos $-\text{C}(\text{O})$ -alkil, $-\text{C}(\text{O})$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, ha-

logénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -C(O)-fenil, -C(O)-naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosán 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -C(O)-naftil, -C(O)O-fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosán, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -C(O)O-fenil, -C(O)O-naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosán, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -C(O)O-naftil, alkilrészében 1-10 szénatomos -C(O)O-alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos -C(O)NH-alkil, -C(O)NH-fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosán 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -C(O)NH-fenil, -C(O)NH-naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosán, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos

alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -O-C(O)NH-naftil, -C(O)CH₂CHCHCl₂, -C(O)OCH₂CCl₃, -SiR¹⁶ [ahol R¹⁶ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, azzal a megszorítással, hogy legalább két R¹⁶ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport], alkilrészében 1-6 szénatomos -CH₂-O-alkil, -CH₂-O-(CH₂)_n-fenil (ahol n értéke 1-3), egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -CH₂-O-(CH₂)_n-fenil (ahol n értéke 1-3), vagy -CH₂-O-CH₂-CX_qH_{3-q} képletű csoport (ahol q értéke 0-3, X jelentése halogénatom).

A 7. reakcióvázlat szerint a xvi képletű bakkatin III származék olyan xvii képletű bakkatin III származékká alakítható, ahol

R⁶ és R⁷ együtt kettős kötést képez, és

R⁸ jelentése metilcsoport,

vagy

R⁶ jelentése hidrogénatom,

R⁷ és R⁸ együtt 7β,8β-metano-csoportot képez,

vagy

R⁶ jelentése hidrogénatom,

R⁷ jelentése fluoratom és

R^8 jelentése metilesoport.

Az átalakítást a 4. reakcióvázlatban bemutatott módon a x képletű 7-hidroxi-vegyület xi képletű megfelelő 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékká, 7-dezoxi- $7\beta,8\beta$ -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékká, vagy 7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékká történő átalakításával analóg módon végezzük. A xvii képletű 13-hidroxi-bakkatin-származék xviii képletű 13-keto-bakkatin-származékká oxidálható a 2. reakcióvázlat szerint a iii képletű 13-hidroxi-bakkatin-származék v képletű 13-keto-bakkatin-származékká történő oxidálásával analóg módon. A xviii képletű 13-keto-bakkatin-származék xix képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin-származékká redukálható a 3. reakcióvázlat szerint az v 13-keto-bakkatin-származék vi képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin-származékká történő redukálásával analóg módon. A xix képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin-származék xi képletű védett $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékká alakítható a fent leírt módon, és a 3. reakcióvázlat szerint a vi képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin-származék viii képletű védett $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékká történő átalakításával analóg módon. A xi képletű védett $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származék a 7. reakcióvázlat szerint xii képletű $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékká alakítható a 4. reakcióvázlatban bemutatott módon.

További vegyületek és intermedierek előállítását mutatják be a 8-68. reakcióvázlatok. A 46. reakcióvázlat szerinti vegyületek azonosítását vékonyrétegkromatográfián végezzük szilikagélen 50 % etil-acetát/heptán eleggyel. A (80a) képletű vegyületnél $R_f = 0,44$, a (80b) kép-

letű vegyületnél $R_f = 0,44$ és a (81a) képletű vegyületnél $R_f = 0,55$. Ebben a reakcióvázlatban az (a) esetben R^{40} és R^{41} jelentése metilcsoport és R^{42} jelentése 2-(3-metil-butil)-csoport, a (b) esetben R^{40} és R^{41} jelentése metilcsoport és R^{42} jelentése ciklohexilcsoport.

Az X^2 helyén hidrogénatomtól eltérő (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 4097-4098 (1994) és *Bioorganic and Medical Chemistry Letters*, **4**(3), 479-482 (1994) és *Tetrahedron Lett.* **35**, 8931 (1994) szerint.

Alternatív módon az (I-3) képletű vegyületek előállíthatók, ha egy (7') képletű oxazolin-származékot szabad sav formájában (8) képletű bakkatin-származékkal reagáltatunk dehidratálószer jelenlétében, a képletekben

R_{30} és R_{34} jelentése azonos vagy különböző, és lehet alkilrészében 1-6 szénatomos -OC(O)-alkil, alkilrészében 1-6 szénatomos -OC(O)O-alkil, -OC(O)OCH₂CX₃ (ahol X jelentése halogénatom),

-OC(O)OCH₂CH₂SiR₂₀ (ahol R₂₀ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport), vagy -OSi(R₁₆)₃ képletű csoport (ahol R₁₆ jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport),

X^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport, trifluor-metil-csoport, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoport, benzil-oxi-me-

til-csoport, cianocsoport, azidocsoport vagy nitro-csoport,

R_1 jelentése metilcsoport, $-C_6H_5$ képletű csoport vagy egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, valamint 2-furilcsoport, 2-tienilcsoport, 1-naftilcsoport, 2-naftilcsoport vagy 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport,

R'_{11} jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, valamint 1-adamantil-csoport, 3-tetrahidro-furanil-csoport, 4-tetrahidro-piranil-csoport, vagy $-CH_2C(CH_3)_3$ képletű csoport.

A találmány értelmében az (I-4) általános képletű vegyületek előállíthatók, ha egy (7') általános képletű oxazolin-származékot szabad sav formájában (8') képletű bakkatin-származékkal reagáltatunk dehidratálószer jelenlétében, a képletekben

R_{30} és R_{34} jelentése azonos vagy különböző, és lehet alkilrészében 1-6 szénatomos $-OC(O)$ -alkil, alkilrészében 1-6 szénatomos $-OC(O)O$ -alkil, $-OC(O)OCH_2CX_3$ (ahol X jelentése halogénatom),

- OC(O)OCH₂CH₂SiR₂₀ (ahol R₂₀ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport), vagy -OSi(R₁₆)₃ képletű csoport (ahol R₁₆ jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport),
- X² jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport, trifluor-metil-csoport, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoport, benzil-oxi-metil-csoport, cianocsoport, azidocsoport vagy nitro-csoport,
- R₁ jelentése metilcsoport, -C₆H₅ képletű csoport vagy egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal, vagy nitrocs csoporttal szubsztituált fenilcsoport, valamint 2-furilcsoport, 2-tienilcsoport, 1-naftilcsoport, 2-naftilcsoport vagy 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport,
- R'₁₁ jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal, vagy nitrocs csoporttal szubsztituált fenilcsoport, valamint 1-adamantil-csoport, 3-tetrahidro-furanil-csoport, 4-tetrahidro-piranil-csoport, vagy -CH₂C(CH₃)₃ képletű csoport.

Általános eljárás oxazolinsav szililesoporttal védett bakkatin III-hoz történő kapcsolására és a védőcsoport eltávolítására:

A rész

Az oxazolinsavat toluolban szuszpendáljuk, és 0,5-1 ekvivalens dehidratálószerrel, így karbodiimiddel kezeljük, és hagyjuk reagálni. A kapott oldatot katalitikus mennyiségű dimetil-amino-piridinnel vagy hasonló katalizátorral kezeljük, és hozzáadjuk a védett bakkatin III kiindulási anyagot. A reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követjük. A reakció befejeződése után a szuszpenziót szűrve eltávolítjuk a karbamidot, a szűrletet vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatra öntjük, és metil-terc-butil-éterrel extraháljuk. Bepárlással és kromatográfiás tisztítással kapcsolt észtert kapunk.

B rész

A kapott észtert metanolban felvesszük, és sósavval kezeljük. Az oldatot refluxáljuk, amelynek során a reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követjük. A reakciót nátrium-hidrogén-karbonát oldattal megállítjuk, és szobahőmérsékleten kevertetjük az O-N acil migráció lejátszódásáig. Etil-acetátos izolálás és kromatografálás után megfelelő taxol-származékot kapunk.

10-DAB (79) segítségével végzett szililezés

10-DAB (79) reagenst és piridint kombinálunk úgy, hogy 3 ml piridinhez 1 g 10-DAB reagenst adunk, és ezt 5-ekvivalens szilil-kloriddal kezeljük szobahőmérsékle-

ten. Az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük, és a reakció lefutását HPLC eljárással követjük. A reakció befejeződése után az oldatot vízre öntjük, és a terméket megfelelő oldószerrel, általában etil-acetáttal vagy metil-terc-butil-éterrel izoláljuk. A szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Így a megfelelő szilil-származékot (80) kapjuk.

1. példa

13-Keto-7-TES-bakkatin III (2)

5 g (7,13 mmól) 7-TES-bakkatin III (1, Denis J.N. és Greene A.E.: *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 5917 (1988)) 75 ml metilén-kloridban felvett oldatát 5 g (57,5 mmól) mangándioxiddal kezeljük. Az elegyet mágneses keverővel 19 óráan keresztül kevertetjük, amelynek során a reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiásan követjük. A kiindulási anyag elfogyása után az elegyet celiten szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így 13-keto-7-TES-bakkatin III-t kapunk.

VRK (szilikagél GF): kiindulási anyag $R_f = 0,24$,
termék $R_f = 0,50$ (etil-acetát/hexán 1:2).

H NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8,08$ (d, 2H), 7,47-7,63 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 5,70 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,92 (m, 9H), 0,58 (m, 6H).

C NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 199,95, 198,07, 169,85,$

168,64, 166,53, 152,75, 139,96, 133,67, 129,76,
128,46, 83,65, 80,25, 78,20, 75,89, 75,77, 72,59,
71,98, 59,16, 45,94, 43,15, 42,18, 36,90, 32,74,
21,44, 20,56, 17,94, 13,25, 9,30, 6,46, 4,96.

1A. példa

13-Keto-7-TES-bakkatin III (2)

14,7 g aktivált mangán(IV)-oxid (Aldrich reagens) 80 ml metilén-kloridban felvett szuszpenziójához 7,14 g 7-TES-bakkatin 320 ml metilén-kloridban felvett oldatát adagoljuk csepegtető tölcserrel és 5 perc alatt. A reakcióelegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan (30 % aceton/hexán és 50 % etil-acetát) követjük. A reakció befejeződése után az elegyet szűrjük, és a szilárd anyagot metilén-kloriddal mossuk. Az egyesített szűrleteket szárazra pároljuk, és magas vákuumban 6,81 g (96 % kitermelés) 13-keto-7-TES-bakkatin III-t kapunk fehér szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél): kiindulási anyag $R_f = 0,41$, termék

$R_f = 0,59$ (50 % etil-acetát/hexán).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8,07$ (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,93 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,96 (d, $J = 19,9$ Hz, 1H), 2,66 (d, $J = 20,2$ Hz, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,194 (s, 3H), 2,188 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,19

(s, 3H), 0,92 (t, J = 7,8 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 7,6 Hz, 6H).

2. példa

7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (3)

2,82 g (43,1 mg atom) cinkport egymás után hígított sósavval, vízzel (6x), metanollal (6x) és éterrel (3x) mosunk, amelynek során a folyadékot minden esetben dekantáljuk. A cinkport vákuumban szárítjuk. 0,498 g (0,71 mmól) 13-keto-7-TES-bakkatin III (2) 4 ml ecetsavban felvett oldatát az aktivált cinkporral kezeljük. A reakcióelegyet nitrogén atmoszférában és szobahőmérsékleten kevertetjük 4 órán keresztül. Ezután etil-acetáttal hígítjuk, diatomaföldön szűrjük, és a szűrletet bepároljuk, majd toluollal hígítjuk, és ismét bepároljuk. Így 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t kapunk.

H NMR (CDCl_3 , TMS): δ = 0,53 (m, 6H), 0,89 (m, 9H), 1,11 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 2,09 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 2,18 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,30-2,58 (m, 2H), 2,74 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 4,14 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 4,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,37 (m, 1H), 4,39 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,37 (s, 1H), 4,93 (dd, 1H), 5,48 (dd, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 8,08 (m, 2H).

C NMR (CDCl_3 , TMS): 5,36, 6,69, 9,08, 12,75, 18,75, 21,18, 23,14, 29,89, 32,43, 37,17, 38,59, 39,66, 56,52, 59,09, 73,05, 73,36, 75,56, 76,82, 80,92, 84,50, 102,44, 128,53, 129,03, 129,90, 133,57,

146,02, 166,57, 168,83, 170,82, 205,52.

Elemanalízis a $C_{37}H_{52}O_{11}Si_1$ összegképlet alapján:

számított: C 63,41 % H 7,48 %

talált: C 63,31 % H 7,45 %.

IR (Nujol): 981, 1112, 1241, 1281, 1375, 1454, 1687,
1716, 1725, 1741, 3402, 3508 cm^{-1} .

2A. példa

7-Trietil-szilil-12,13-izo-bakkatin III (3)

790 g (11,3 mmól) 13-keto-7-TES-bakkatin III (2) 80 ml argonnal gázmentesített ecetsavban felvett oldatát 250 ml-es háromnyakú gömblombikba töltjük, amely levegővel meghajtott keverővel van ellátva. Az oldatot nitrogénnel átöblítjük, majd száraz por formájában és egyrészletben 82 g aktivált cinkport adunk hozzá. A reakcióelegyet intenzíven kevertetjük. A kiindulási anyag 2 óra alatt elfogy (vékonyrétegkromatográfiás ellenőrzés, 50 % etil-acetát/hexán). Feldolgozáshoz a reakcióelegyet argonnal gázmentesített etil-acetáttal hígítjuk, majd nitrogén atmoszférában celiten szűrjük, és az edényt és a leszűrt anyagot gázmentesített etil-acetáttal alaposan átmoszuk. Az egyesített szűrleteket csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot gázmentesített toluollal hígítjuk, és újból bepároljuk. A toluol hozzáadását és a bepárlást az ecetsav eltávolításáig ismételjük (két további alkalom). A bepárlóban a vákuumot megszüntetjük, és minden alkalommal nitrogénnel helyettesítjük. A maradékot egy éjszakán keresztül nagy vákuumban (0,02 torr) szárítva 7,57 g (96 %) 7-

-trietyl-szilil-12,13-izo-bakkatin III-t kapunk fehér szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8,08$ (d, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,61 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,49 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 5,92 (s, 1H), 5,49 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz), 4,93 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,37 (m, 1H), 4,26 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 4,14 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz), 2,75 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 2,54-2,46 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,89 (m, 9H), 0,52 (m, 6H).

3. példa

7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (5)

Az oldallánc sójából (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsavat (4a,b) állítunk elő a következő módon: 1,5 mmól (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-káliumsót etil-acetátban szuszpendálunk, és kétszer 5 tömeg%-os vizes nátrium-biszulfát oldattal és egyszer sóoldattal mosuk, szárítjuk, és bepároljuk. A karbonsavat 2 ml metilén-kloriddal, 48 mg 4-dimetil-amino-piridinnel, 0,492 g (0,702 mmól) 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (3) 5 ml toluolban és 8 ml metilén-kloridban felvett oldatával és 0,316 g (1,53 mmól) 1,3-diciklohexil-karbodiimiddel elegyítjük. Az oldatot 2,5 órán keresztül inert atmoszférában kevertjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, és vizes

nátrium-biszulfát oldattal, vizes hidrogén-karbonát oldattal, és sóoldattal mossuk. A fázisokat szűrjük, és elválasztjuk, majd a szerves fázist szárítjuk, és bepároljuk. A terméket szilikagélen aceton/hexán eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (5a,b) kapunk.

H NMR (CDCl_3 , TMS): δ = 0,54 (m), 0,89 (m), 1,05 (s), 1,57 (s), 1,87 (m), 2,15 (s), 2,16 (s), 2,19 (s), 2,50 (m), 3,82 (s), 3,86 (s), 3,89 (s), 4,35 (m), 4,88 (m), 5,30 (m), 5,50 (2d), 5,88 (s), 5,99 (s), 6,50 (m), 7,35-7,65 (m), 8,02 (m).

5a és 5b elválasztása

A reakciót a fent leírt módon 0,5 g (0,71 mmól) 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (3) alkalmazásával végezzük, és a vizes extrahálás után kapott nyersterméket E. Merck típusú B méretű közepes nyomású kromatográfiás oszlopon 300 ml aceton/n-hexán 20:80, 300 ml aceton/n-hexán 25:75 és 300 ml aceton/n-hexán 30:70 eleggyel eluáljuk, amelynek során 15 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 24-28 frakció VRK vizsgálat szerint 355 mg 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter gyengébben és erősebben poláros izomerjének 50:50 arányú elegyét (5a és 5b) tartalmazza. Az 1-4., 15-23. és 29. frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Ezek vegyes 5a és 5b vegyületet tartalmaznak. Az elegyet E. Merck típusú, B méretű közepes nyomású kromatográfiás oszlopon 200 ml etil-acetát/n-he-

xán 25:75, 500 ml etil-acetát/n-hexán 30:70 és 500 ml etil-acetát/n-hexán 40:60 eleggyel eluálva újból kromatografáljuk, amelynek során 15 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter kevésbé poláros izomerje (5a) a 25-30 frakciókban és a 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter erősebben poláros izomerje (5b) a 31-39. frakciókban található.

A 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter kevésbé poláros izomerjének (5a) fizikai adatai:

VRK (szilikagél GF): $R_f = 0,50$ (etil-acetát/hexán 30:70).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS): $\delta = 0,47\text{-}0,63$ (q, 6H), $0,84\text{-}0,99$ (t, 9H), $1,24$ (s, 9H), $2,16$ (s, 3H), $2,19$ (s, 3H), $3,81$ (s, 3H), $3,86$ (s, 3H), $4,24\text{-}4,30$ (d, 1H), $4,35\text{-}4,42$ (d, 1H), $4,42\text{-}4,50$ (q, 1H), $4,83\text{-}4,93$ (d, 1H), $4,97$ (s, 1H), $5,35\text{-}5,50$ (d, 1H), $5,51\text{-}5,58$ (d, 1H), $6,00$ (s, 1H), $6,39\text{-}6,46$ (dd, 1H), $6,48\text{-}6,53$ (d, 1H), $6,72$ (s, 1H), $7,10\text{-}7,19$ (d, 1H), $7,29\text{-}7,65$ (m, 8H), $8,00\text{-}8,11$ (d, 2H).

A 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter erősebben poláros izomerjének (5b) fizikai adatai:

VRK (szilikagél GF): $R_f = 0,37$ (etil-acetát/hexán 30:70).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS): $\delta = 0,45\text{-}0,59$ (q, 6H), $0,83\text{-}$

-0,96 (t, 9H), 1,05 (s, 9H), 2,16 (s, 3H), 3,69-3,75 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,18-4,25 (d, 1H), 4,30-4,36 (d, 1H), 4,27-4,43 (m, 1H), 4,56-4,64 (bd, 1H), 4,80-4,86 (d, 1H), 5,25-5,33 (d, 1H), 5,45-5,51 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,36-6,45 (dd, 1H), 6,45-6,54 (d, 1H), 7,30-7,68 (m, 9H), 8,00-8,06 (d, 2H).

4. példa

7-TES-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (6)

355 mg (0,319 mmól) 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (5a,b) szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában 8 ml ecetsav és 2 ml víz elegyében kevertetünk. A reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követjük, és 24 óra alatt az erősebben poláros 5b izomer teljesen elreagál, míg kis mennyiségben kevésbé 5a izomer marad vissza. A reakcióelegyet 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, 50 ml 1n nátrium-hidroxiddal és háromszor 50 ml 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyersteget E. Merck típusú, B méretű előre csomagolt szilikagél oszlopon kromatografáljuk. 10 ml-es frakciókat gyűjtünk és VRK analízissel vizsgáljuk. Az oszlopot 800 ml acetón/n-hexán 20:80, 300 ml acetón/n-hexán 30:70 és 300 ml acetón/n-hexán 40:60 eleggyel eluáljuk. A 22-36. frakció 7-TES-

-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (6) tartalmaz keverék formájában. Az 59-63. frakció 13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (7) tartalmaz. A 22-36. frakciókat bepároljuk, és a maradékot E. Merck típusú, B méretű előre csomagolt szilikagél oszlopon acetone/toluol 5:95 eleggyel eluálva újból kromatografáljuk. A 30-60. frakció 7-TES-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (6) tartalmaz.

VRK (szilikagél GF): $R_f = 0,31$ (acetone/toluol 10:90).

^1H NMR ($CDCl_3$, TMS): $\delta = 0,48-0,61$ (q, 6H), 0,84-0,96 (t, 9H), 1,14 (s, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,84-1,98 (t, 1H), 2,03-2,15 (d, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,83-2,94 (d, 1H), 3,18-3,25 (d, 1H), 3,82-3,89 (d, 1H), 4,26-4,34 (d, 1H), 4,38-4,45 (d, 1H), 4,36-4,48 (m, 1H), 4,67-4,74 (d, 1H), 4,89-4,97 (d, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,53-5,57 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 7,13-7,63 (m, 9H), 8,08-8,17 (d, 2H).

Tömegspektrum ($M+H$)⁺ mért 964,4547; elméleti a $C_{51}H_{69}NO_{15}Si+H$ összegképletre 964,4514.

5. példa

13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (7)

0,69 g (0,62 mmól) 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (5a,b) 16 ml ecetsav és 4 ml víz elegyében szobahőmérsékleten és inert atmoszférában 4

napon keresztül kevertetünk. A reakcióelegyet etil-acétáttal hígítjuk, és többször vízzel és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A terméket 0,07-0,04 mm-es szilikagél 60 tölteten aceton/hexán eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t kapunk.

H NMR (CDCl_3 , TMS): δ = 1,06 (s, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,08 (d, 1H, J = 19 Hz), 2,23 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,92 (d, 1H, J = 19 Hz), 3,21 (bs, 1H), 3,52 (d, 1H, J = 4 Hz), 3,71 (d, 1H, J = 6 Hz), 4,33 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,36 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,70 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,58 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,30-7,67 (m, 8H), 8,13 (d, 2H, J = 7 Hz).

C NMR (CDCl_3 , TMS): 9,12, 14,38, 19,97, 21,07, 22,65, 28,13, 29,78, 32,73, 35,30, 38,78, 39,53, 55,72, 57,94, 71,57, 73,71, 77,66, 77,77, 80,19, 81,05, 84,58, 121,90, 126,56, 128,04, 128,74, 128,89, 128,95, 130,27, 133,67, 138,52, 143,33, 155,16, 166,77, 170,74, 170,90, 172,04, 206,64.

Tömegspektrum (FAB): $\text{C}_{45}\text{H}_{55}\text{N}_1\text{O}_{15}$ összegképletre 850,3650; mért 850,3650.

Fő ionok: 794, 594, 105.

6. példa

7-TES-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (6) és

13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin

III (7)

50 mg (0,045 mmól) 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-
-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxa-
zolidin-karbonsav-észter kevésbé poláros izomert (5a) 0,5
ml 0,1n, metanolos sósavban kevertetünk szobahőmérsék-
leten és nitrogén atmoszférában. A reakció lefutását vé-
konyréteggromatográfiásan követjük, amely szerint a ki-
indulási anyag 30 perc alatt fogy el. A reakcióelegyet etil-
-acetát és 5 tömeg%-os nátrium-hidrogén-karbonát oldat
között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-
-acetáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyers-
terméket E. Merck típusú, A méretű előre csomagolt szil-
ikagél oszlopon aceton/toluol 10:90-aceton/toluol 20:80
gradienssel eluáljuk. 5 ml-es frakciókat gyűjtünk, és eze-
ket VRK analízissel vizsgáljuk. A 4-14. frakciók 7-TES-
-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t
(6) és a 18-28. frakciók 13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (7) tartalmazzák. A (6) és (7)
vegyületek azonosak a 4. és 5. példában megadott adatok-
kal.

7. példa

**10-Dezacetil-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-bakkatin III (8)**

7,25 mg (0,029 mmól) 13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III 1 ml 95 % etanolban felvett olda-
tát nitrogén atmoszférában szobahőmérsékleten keverte-
tünk. Az oldathoz két csepp vízmentes hidrazint adunk. A

reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követjük. A kiindulási anyag fő tömege 5 perc alatt elreagál. Egy óra elteltével a reakcióelegyet metilén-klorid és víz között megosztjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyers termék E. Merck típusú, A méretű előre csomagolt szilikagél oszlopon aceton/hexán 40:60 eleggyel eluálva kromatografáljuk, amelynek során 3 ml-es frakciókat gyűjtünk. A frakciókat VRK eljárással analizáljuk, amely szerint a tiszta termék a 16-23. frakciókban található. Ezeket egyesítve és bepárolva 10-dezacetil-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (8) kapunk szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél GF): $R_f = 0,28$ (aceton/hexán 40:60).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS): $\delta = 1,02$ (s, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,25 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,38 (bs, 1H), 3,76-3,82 (d, 1H), 4,16 (bs, 1H), 4,27-4,33 (d, 1H), 4,39-4,46 (d, 1H), 4,50-4,56 (bd, 1H), 4,56-4,63 (bd, 1H), 4,70 (bs, 1H), 4,90-4,97 (d, 1H), 5,33-5,44 (bd, 1H), 5,44-5,54 (bd, 1H), 5,52-5,59 (d, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,45-7,56 (t, 2H), 7,56-7,66 (t, 1H), 8,09-8,18 (d, 2H).

8. példa

2'-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (9)

0,104 g (0,12 mmól) 13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III és 0,6 ml száraz piridin 10 ml metilén-kloridban felvett oldatát nitrogén atmoszférában -20 °C értékre hűtjük. Egy részletben 20 μ l (0,032 g, 0,015 mmól) 2,2,2-triklór-etil-klór-formiátot adunk hozzá. A elegyet 1 óra elteltével vékonyrétegekromatográfiásan vizsgáljuk, amely szerint reakció nem következett be. További 20 μ l (0,15 mmól) 2,2,2-triklór-etil-klór-formiátot adunk hozzá, és az elegyet 1,75 órán keresztül kevertetjük. A VRK vizsgálat szerint a reakció nem teljes (mintegy 1:1 kiindulási anyag és termék), de a reakciót megállítjuk, és az elegyet feldolgozzuk. Ehhez jéghideg 0,1n sósavval (2x), telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel mossuk, majd a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A maradékot (0,139 g) E. Merck típusú, B méretű Lobar szilikagél oszlopon kromatografáljuk. Az anyagot metilén-kloridban visszük fel az oszlopra, és 50 % etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. 8 ml-es frakciókat gyűjtünk. A későbbi frakciók (42-60) kiindulási anyagot, míg a korai frakciók (20-25) 2'-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (9) tartalmaznak.

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 8,13 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,30-7,52 (m, 7H), 5,66 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 5,58 (d, 1H, J = 5,7 Hz, H₂), 5,45-5,53 (m, 3H), 4,96 (dd, 1H, J = 3,2; 9,6 Hz, H₅), 4,71 (s, 2H, troc-CH₂), 4,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz, H₂₀), 4,39 (m, 1H, H₇), 4,34 (d, 1H, J = 8,6 Hz, H₂₀₆), 3,71 (d, 1H, J = 5,7 Hz, H₃), 2,94 (d,

1H, $J = 19,0$ Hz, H_{14g}), 2,76 (s, 1H, H_{11}), 2,61 (s, 3H, $-CH_3$), 2,53 (7 vonal, 1H, $J_{H7} = 6,2$, $J_{H5} = 9,5$, $J_{gem} = 15,0$ Hz, H_{6a}), 2,23 (s, 3H, $-CH_3$), 2,17 (d, 1H, $J = 19,3$ Hz, H_{14b}), 1,93 (7 vonal, 1H, $J_{H7} = 11,3$, $H_5 = 3,3$, $J_{gem} = 14,6$ Hz, H_{6b}), 1,67 ($-CH_3$), 1,28 (s, 3H, $-CH_3$), 1,22 (s, 9H, $-CMe_3$), 1,05 (s, 3H, $-CH_3$).

9. példa

$\Delta^{12,13}$ -Izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (10a)

45 mg (0,041 mmól) kevésbé poláros 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -i-
zo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-
-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter izomert (5a) 1 ml
száraz THF-ben oldunk szobahőmérsékleten kevertetve,
nitrogén atmoszférában. Az elegyhez 15 mg (0,041 mmól)
tetrabutyl-ammónium-fluorid-trihidrátot adunk. A reakció
lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követjük, amely
szerint a reakció 1 óra elteltével közel teljes. A reakció-
elegyet etil-acetát és 5 tömeg%-os nátrium-hidrogén-kar-
bonát oldat között megosztjuk. A szerves fázist nátrium-
-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyers-
terméket E. Merck típusú, A méretű előre csomagolt
szilikagél oszlopon etil-acetát/hexán 40:60, majd etil-a-
cetát/hexán 60:40 eleggyel eluálva kromatografáljuk. 5
ml-es frakciókat gyűjtünk, amelyeket VRK eljárással ana-
lizálunk. A fő termékcsúcs a 12-18. frakciókban található,

ezeket egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. Így $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (10a) kapunk szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél GF): $R_f = 0,44$ (etil-acetát/hexán 40:60).

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 1,07$ (s, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,51-3,56 (d, 1H), 3,68-3,75 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,28-4,36 (d, 1H), 4,38-4,44 (d, 1H), 4,36-4,47 (m, 1H), 4,86-4,96 (dd, 1H), 4,99 (s, 1H), 5,33-5,41 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,56-5,63 (d, 1H), 6,40-6,46 (dd, 1H), 6,50-6,54 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,09-7,16 (d, 1H), 7,33-7,68 (m, 8H), 8,01-8,10 (d, 2H).

Tömegspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ 998$.

Más ionok: 942, 898, 384, 284, 105, 57.

10. példa

7-Troc- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (11a)

81 mg (0,081 mmól) $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (10a) 1 ml száraz piridinben felvett oldatát nitrogén atmoszférában és szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldathoz 140 μl triklór-etil-klór-formiát 200 μl metilén-kloridban felvett elegyét adjuk, és egy éjszaka keresztül reagáltatjuk. A reakció lefutását vékonyré-

tegkromatográfiásan ellenőrizzük, amely szerint a következő napon kiindulási anyag nem található.

A reakcióelegyet metilén-klorid és 1n sósav között megosztjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket E. Merck típusú, A méretű előre csomagolt szilikagél oszlopon etil-acetát/hexán 30:70 eleggyel eluálva kromatografáljuk. 5 ml-es frakciókat gyűjtünk, amelyeket VRK eljárással analizálunk. A termék a 9-15. frakciókban található. Ezeket egyesítve és vákuumban bepárolva 7-Troc- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (11a) kapunk szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél GF): $R_f = 0,14$ (etil-acetát/hexán 30:70).

¹H NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 1,10$ (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,32 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,92-3,98 (d, 1H), 4,24-4,34 (d, 1H), 4,36-4,44 (d, 1H), 4,54-4,63 (d, 1H), 4,85-4,94 (d, 1H), 4,85-4,94 (m, 1H), 4,99 (bs, 1H), 5,26-5,36 (m, 1H), 5,36-5,44 (s, 1H), 5,54-5,60 (d, 1H), 5,63 (s, 1H), 6,38-6,46 (dd, 1H), 6,48-6,53 (dd, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,10-7,18 (d, 1H), 7,34-7,66 (m, 8H), 8,01-8,10 (d, 2H).

11. példa

7-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (12)

82 mg (0,07 mmól) 7-Troc- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (11a) 800 μ l 0,1n, metanolos sósavban felvett elegyét szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. A reakció lefutását vékonyréteg-kromatográfiásan követjük, amely szerint a reakció 1 óra elteltével közel teljes. Az elegyet etil-acetát és 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megosztjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket E. Merck típusú, A méretű előre csomagolt szilikagél oszlopon etil-acetát/hexán 30:70 - etil-acetát/hexán 40:60 gradienssel eluálva tisztítjuk. 5 ml-es frakciókat gyűjtünk, amelyeket VRK eljárással analizálunk. A termék a 11-17. frakciókban található. Ezeket egyesítve és vákuumban bepárolva 7-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (12) kapunk szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél GF): $R_f = 0,14$ (etil-acetát/hexán 30:70).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS): $\delta = 1.08$ (s, 3H), 1,25 (s, 9), 1,29 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,90-2,03 (t, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,30-3,36 (d, 1H), 3,90-3,99 (d, 1H), 4,26-4,33 (d, 1H), 4,39-4,47 (d, 1H), 4,54-4,63 (d, 1H), 4,72 (bs, 1H), 4,86-4,93 (d, 1H), 4,90-4,98 (d, 1H), 5,23-5,33 (q, 1H), 5,34-

5,51 (q, 1H), 5,52-5,60 (d, 1H), 5,62 (s, 1H),
 7,30-7,45 (m, 5H), 7,45-7,55 (t, 2H), 7,55-7,65 (t,
 1H), 8,08-8,17 (d, 1H).

12. példa

**2'-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-
 -7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (13),**

**2'-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-
 -7b,8b-metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (14),**

**2'-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-
 - $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (15)**

8 μ l (0,011 g, 0,08 mmól) dimetil-amino-kén-trifluoridot (metilDAST) adunk 0,050 g (0,048 mmól) 2'-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (9) 4 ml metilén-kloridban felvett és -78 °C hőmérsékletre hűtött oldatához nitrogén atmoszférában. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és az elegyet 1,75 órán keresztül reagáltatjuk. A reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiásan követjük, amely szerint a reakció nem teljes. Az oldatot ismét -78 °C hőmérsékletre hűtjük, és további 12 μ l metilDAST-t adunk hozzá. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és az elegyet hagyjuk reagálni. VRK vizsgálat szerint 1,25 óra elteltével a reakció teljes. A reakciót vízzel megállítjuk, és az elegyet metilén-kloriddal hígítjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és a szerves fázist vízzel mossuk. A vizes fázisokat egyesítjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített metilén-kloridos extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A kapott fehér szilárd anyagot E. Merck típusú A méretű Lobar szilikagél oszlopon kroma-

tografáljuk. Az anyagot metilén-kloridban visszük az oszlopra, és először 5 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (115. frakció), majd 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ eleggyel eluáljuk. Az első 100 frakció térfogata 3 ml, utána 8 ml. Az 56-98. frakciók 2'-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (15) tartalmazznak.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): δ = 8,18 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,60 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,50 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,30-7,45 (m, 5H), 6,10 (dd, 1H, J = 5,1, 9,9 Hz, H_6), 6,04 (d, 1H, J = 9,8 Hz, H_7), 5,73 (d, 1H, J = 5,6 Hz, H_2), 5,66 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 5,50 (2H), 5,18 (s, 1H, H_{10}), 5,14 (d, 1H, J = 5,0 Hz, H_5), 4,70 (s, 2H, troc- CH_2 -), 4,55 (d, 1H, J = 8,3 Hz, H_{20}), 4,35 (d, 1H, J = 8,3 Hz, H_{20b}), 3,68 (d, 1H, J = 5,6 Hz, H_3), 2,97 (d, 1H, J = 19,1 Hz, H_{14a}), 2,75 (s, 1H, H_{11}), 2,64 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,19 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,11 (d, 1H, J = 19,3 Hz, H_{14b}), 1,75 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,58 (s, $-\text{CH}_3$), 1,30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,20 (s, 9H, $-\text{CMe}_3$), 1,04 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

A 106-124. frakciók fő komponensként 2'-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7b,8b-metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (14) tartalmazznak.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): δ = 8,18 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,49 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 7,30-7,45 (m, 5H), 5,65 (m, 2H, H_2 , H_2), 5,48 (m, 2H, $-\text{NH}-$, H_3), 5,22 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H_{10}), 4,80 (d, 1H, J = 3,2 Hz, H_5), 4,70 (s, 2H, troc- CH_2 -), 4,43 (d, 1H, J = 8,7 Hz, H_{20a}), 4,11 (d, 1H, J = 8,6 Hz, H_{20b}), 3,87 (d, 1H, J = 6,7 Hz, H_3), 2,96

(d, 1H, $J = 19,2$ Hz, H_{14a}), 2,75 (s, 1H, H_{11}),
 2,58 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,46 (dt, 1H, $J = 4,4, 16,1$ Hz,
 H_{6a}), 2,17 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,15 (m, 3H, H_{6b} , H_{19a} ,
 H_{20b}), 1,63 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,31 (m, H_7), 1,31 (s,
 3H, $-\text{CH}_3$), 1,13 (s, 9H, $-\text{CMe}_3$), 1,12 (s, 3H,
 $-\text{CH}_3$).

C NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 203,7, 169,7, 167,3,$
 164,8, 154,7, 153,2, 144,4, 137,1, 133,6, 130,3,
 129,1, 129,0, 128,7, 128,3, 126,3, 123,1, 85,1,
 80,4, 79,0, 78,6, 78,4, 77,2, 75,6, 55,0, 54,1,
 39,7, 36,6, 32,9, 32,4, 30,2, 28,9, 28,0, 25,8,
 22,4, 21,1, 20,8, 14,2, 12,8.

Az elegy mellékkomponense 2'-Troc-13-(N-Boc- β -
 -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III
 (13), amit a 2'-Troc védőcsoport eltávolítása és a 7 β ,8 β -
 -metano analóg 13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-
 -7b,8b-metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (17) eltávolítása u-
 tán a következő kísérlettel azonosítunk (13. példa).

13. példa

13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7-fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (16),

13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -meta-
 no- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (17)

0,029 g (0,029 mmól) 12. példa szerinti termék, amely
 2'-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7-fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (13) és 2'-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-
 -izoszerinil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin
 III (14) 1:9 arányú keveréke, metanol/ecetsav 9:1 elegy-

ben felvett oldatához 0,074 g aktivált cinkport adunk, és nitrogén atmoszférában szobahőmérsékleten kevertetünk. 4 óra elteltével kevés kiindulási anyag mutatható ki, ezért további 0,025 g cinkport adunk hozzá, és további 1 órán keresztül kevertetjük. Az elegyből a szilárd anyagot kiszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban oldjuk, és vízzel kétszer mossuk. A vizes extraktumokat metilén-kloriddal extraháljuk, és az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott fehér szilárd maradékot (0,027 g) E. Merck típusú A méretű Lobar szilikagél oszlopon kromatografáljuk. Az anyagot metilén-kloridos oldatban visszük az oszlopra, és 40 % etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. 3,5 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 41-58. frakció tiszta 13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (17) tartalmaz (66 %).

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 8.19 (d, 2H, J = 7,2 Hz, 7,29-7,62 (m, 8H), 5.62 (d, 1H, 6,7 Hz, H₂), 5,41 (s, 2H, -NH-, H₃), 5,22 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H₁₀), 4,79 (d, 1H, J = 3,1 Hz, H₅), 4,69 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H_{2'}), 4,42 (d, 1H, J = 8,7 Hz, H_{20a}), 4,09 (d, 1H, J = 8,8 Hz, H_{20b}), 3,87 (d, 1H, J = 6,7 Hz, H₃), 2,96 (d, 1H, J = 19,3 Hz, H_{14a}), 2,75 (s, 1H, H₁₁), 2,56 (s, 3H, -CH₃), 2,45 (dt, 1H, J = 4,3, 16,1 Hz, H_{6a}), 2,17 (s, -CH₃), 2,05-2,21 (m, 3H, H_{6b}, H_{14b}, H_{19a}), 1,72 (t, 1H, J = 6,2 Hz, H_{19b}), 1,58 (s, 3H, -CH₃), 1,33 (s, 3H, -CH₃), 1,13 (s, 12H, -CMe₃, -CH₃).

Tömegspektrum: talált: 832,3529, a $C_{45}H_{53}NO_{14} + H$ összegképlet alapján az elméleti: 832,3544, 776, 732, 551, 73, 57 m/z.

A 62-75. frakció 13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (16) tartalmaz.

^1H NMR ($CDCl_3$, TMS): δ = 8,13 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,60 (t, 1H), 7,49 (t, 2H), 7,30-7,42 (m, 5H), 5,87 (d, 1H, J = 6,1 Hz, H_2), 5,54 (d, 1H, J = 5,8 Hz, H_3), 5,41 (m, 2H, -NH-, H_{10}), 5,11 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H_5), 4,71 (m, 1H, H_2), 4,58 (d, 1H, J = 47 Hz, H_7), 4,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H_{20a}), 4,36 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H_{20b}), 4,11 (d, 1H, J = 5,6 Hz, H_3), 2,92 (d, 1H, J = 19 Hz, H_{14a}), 2,74 (s, 1H, H_{11}), 2,59 (s, 3H, -CH₃), 2,20 (s, 3H, -CH₃), 2,10 (d, 1H, J = 19 Hz, H_{14b}), 1,64 (s, 3H, -CH₃), 1,27 (s, 9H, -CMe₃), 1,08 (s, 3H, -CH₃).

Tömegspektrum talált: 852,3597, a $C_{45}H_{54}FNO_{14} + H$ összegképlet alapján az elméleti: 852,3606, 832, 796, 752, 692, 180, 105, 57 m/z.

14. példa

13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (18)

0,0080 g (0,0079 mmól) 21-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (15) 2 ml metanol/etil-acetát 9:1 elegyben felvett oldatát 0,020 g aktivált cinkporral kevertetjük nitrogén atmoszférában és szobahőmérsékleten 3 órán keresztül. Ezután további 0,050 g cinkport adunk hozzá, és további 1,25 órán ke-

resztül kevertetjük. Az elegyből a szilárd anyagokat kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban oldjuk, és az oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és kétszer vízzel mossuk. Az egyesített vizes fázisokat metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A kapott fehér szilárd anyagot (0,008 g) E. Merck típusú A méretű Lobar szilikagél oszlopon kromatografáljuk. Az anyagot metilén-kloridban oldva visszük az oszlopra és 40 % etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. 3 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 31-51. frakció tiszta 13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (18) tartalmaz.

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 8,18 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,50 (m, 2H), 7,30-7,44 (m, 5H), 6,09 (dd, 1H, J = 5,1, 9,9 Hz, H₆), 6,05 (d, 1H, J = 9,8 Hz, H₇), 5,73 (d, 1H, J = 5,5 Hz, H₂), 5,40 (s, 2H, -NH-, H₃), 5,18 (s, 1H, H₁₀), 5,13 (d, 1H, J = 5,1 Hz, H₅), 4,70 (m, 1H, H₂), 4,55 (d, 1H, J = 8,3 Hz, H_{20a}), 4,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H_{20b}), 3,68 (d, 1H, J = 5,4 Hz, H₃), 2,97 (d, 1H, J = 18,9 Hz, H_{14a}), 2,74 (s, 1H, H₁₁), 2,61 (s, 3H, -CH₃), 2,20 (s, 3H, -CH₃), 2,09 (d, 1H, J = 18,0 Hz, H_{14b}), 1,75 (s, 3H, -CH₃), 1,52 (s, 3H, -CH₃), 1,32 (s, 1H, -CH₃), 1,20 (s, 9H, -CMe₃), 1,05 (s, 3H, -CH₃).

Tömegspektrum: talált: 832,3579, a C₄₅H₅₃NO₁₄ + H összegképlet alapján az elméleti: 832,3544, 776, 732, 180, 105, 57 m/z.

15. példa

Bakkatin-III-7-O-triflát (20)

5,25 g (8,93 mmól) bakkatin III 21 ml metilén-kloridban és 18,10 ml piridinben felvett oldatát -30 °C hőmérsékletű fürdőn lehütjük. 3,76 ml (6,31 g, 22,3 mmól) trifluor-metán-szulfonsav-anhidridet adunk hozzá, és az elegyet kevertetés közben és 1 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakció 4 óra után teljes, az elegyet ezután 50 ml telített vizes ammónium-klorid oldattal hígítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumot egymás után 1 mól/l vizes nátrium-hidrogén-szulfát oldattal (50 ml), telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal (kétszer 50 ml) és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Az oldószer eltávolítása során ügyelünk arra, hogy az oldat 40 °C hőmérséklet fölé ne melegedjen. A kapott halványsárga szilárd anyagot szilikagélen flash kromatográfiásan tisztítjuk. Az anyagot metilén-kloridban visszük az oszlopra, és 5 % CH₃CN/CH₂Cl₂ eleggyel eluáljuk. 125 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 19-35. frakció tartalmazza a kívánt 7-O-triflátot (20).

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 8,10 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,49 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 6,63 (s, 1H, H₁₀), 5,68 (d, 1H, J = 7,0 Hz, H₂), 5,52 (dd, 1H, J = 7,5, 10,1 Hz, H₇), 4,94 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H₅), 4,86 (m, 1H, H₁₃), 4,35 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H_{20a}), 4,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H_{20b}), 4,01 (d, 1H, J = 7,0 Hz, H₃), 2,87 (5 vonal, H_{14a}), 2,30

(s, 3H, -CH₃), 2,20 (s, 3H, -CH₃), 2,10-2,30 (m, H_{6a}, H_{6b}, H_{1+b}), 1,87 (s, 3H, -CH₃), 1,59 (s, 3H, -CH₃), 1,19 (s, 3H, -CH₃), 1,05 (s, 3H, -CH₃).

16. példa

$\Delta^{6,7}$ -Bakkatin-III (21)

0,97 g (1,35 mmól) bakkatin-III-7-O-triflát (20) és 1,01 ml (1,03 g, 6,76 mmól) 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én 6 ml THF-ben felvett oldatát 1 órán keresztül szobahőmérsékleten, 2,5 órán keresztül 50 °C hőmérsékleten, majd 3 órán keresztül forrásponti hőmérsékleten kevertetjük, amely idő után a reakció teljes. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot (0,876 g) szilikagélen flash kromatográfiásan (15,2 cm szilikagél 45 mm-es oszlopban) tisztítjuk. Az anyagot 1 ml metilén-kloridban visszük az oszlopra, és 1 liter 10 % CH₃CN/CH₂Cl₂, 0,5 liter 15 % CH₃CN/CH₂Cl₂ és 0,5 liter 20 % CH₃CN/CH₂Cl₂ eleggyel eluáljuk. A kívánt anyagot tartalmazó frakciókat VRK analízissel azonosítjuk, és egyesítjük. Így $\Delta^{6,7}$ -bakkatin-III-t (21) kapunk.

H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 8,14 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,50 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 6,24 (s, 1H, H₁₀), 6,07 (dd, 1H, J = 5,7, 9,9 Hz, H₆), 5,87 (d, 1H, J = 9,9 Hz, H₇), 5,80 (d, 1H, J = 6,6 Hz, H₂), 5,12 (d, 1H, J = 5,5 Hz, H₅), 4,87

(m, 1H, H₁₃), 4,43 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H_{20a}), 4,29 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H_{20b}), 4,10 (d, 1H, J = 6,6 Hz, H₃), 2,31 (s, 3H, -CH₃), 2,20-2,31 (m, 2H, H_{14a,b}), 2,24 (s, 3H, -CH₃), 1,97 (s, 3H, -CH₃), 1,85 (s, 3H, -CH₃), 1,12 (s, 6H, 2 -CH₃).

C NMR (CDCl₃, TMS): δ = 205,6, 170,3, 169,7, 167,0, 145,5, 139,8, 133,7, 132,6, 130,1, 129,4, 128,6, 126,2, 81,2, 81,0, 78,7, 76,4, 75,5, 67,9, 55,5, 42,7, 41,7, 39,0, 30,9, 26,3, 22,7, 21,0, 20,9, 20,2, 15,0.

17. példa

$\Delta^{6,7}$ -13-Keto-bakkatin III (22)

100 mg (0,17 mmól) $\Delta^{6,7}$ -bakkatin III 2 ml metilén-kloridban felvett oldatához 300 mg aktivált mangán-dioxidot adunk. A reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan ellenőrizzük, amely szerint 18 óra elteltével kiindulási anyag nem mutatható ki. A reakcióelegyet ekkor celiten szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Így $\Delta^{6,7}$ -13-keto-bakkatin III-t (22) kapunk.

H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,19 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,67 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,45 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,87 (m, 2H), 6,09 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 8,10 (d, 2H).

Tömegspektrum (FAB): számolt C₃₁H₃₅O₁₀ összegképletre: 567,2230; talált: 567,216.

18. példa

$\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -Izo-bakkatin III (23)

90 mg (0,16 mmól) $\Delta^{6,7}$ -13-keto-bakkatin III (22) 750 μ l ecetsavban felvett oldatához 560 mg aktivált cinkport adunk. A reakció lefutását vékonyrétegkromatográfián követjük, amely szerint 1 óra elteltével kiindulási anyag nem mutatható ki. A reakcióelegyet ekkor celiten szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Így $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (23) kapunk.

H NMR (CDCl_3 , TMS): δ = 1,02 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,83 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,05 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 8,11 (d, 2H).

Tömegspektrum: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 569$; $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{O}_{10}$ kívánt 569, más ionok m/z-nél 105.

19. példa

**7-Dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-
-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-
-karbonsav-észter (24a,b)**

116 mg (0,25 mmól) nyers (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-káliumsót metilén-klorid és 5 tömeg% nátrium-hidrogén-szulfát oldat között megosztunk. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáton szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Így 112 mg (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-

-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsavat (4a,b) kapunk.

94 mg (0,16 mmól) $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (23) 1 ml toluolban felvett oldatát a kapott (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav (4a,b) metilén-kloridos oldatával elegyítjük. Az oldathoz 60 mg (0,29 mmól) DCC-t és 10 mg (0,08 mmól) DMAP-t adunk. Egy éjszakán keresztül kevertetjük, majd celiten szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és E. Merck típusú, A méretű szilikagéles oszlopon kromatografáljuk. Az anyagot 10 % etil-acetát/toluol elegyben visszük fel, majd 25 ml 10 % etil-acetát/toluol, 40 ml 15 % etil-acetát/toluol, 100 ml 20 % etil-acetát/toluol és 50 ml 25 % etil-acetát/toluol eleggyel eluáljuk. 3 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 27-37. frakcióban található a kevésbé poláros 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin-III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter izomer (24a), és a 44-54. frakciókban található az erősebben poláros 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin-III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter izomer (24b).

A kevésbé poláros 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin-III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter izomer (24a) fizikai adatai:

H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,00 (s, 3H), 1,16 (s), 1,18 (s), 1,26 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,77 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,25 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,90 (br s, 1H), 5,05 (br s, 1H), 5,11 (s,

1H), 5,27 (br s, 1H), 5,65 (d, 1H), 5,99 (m, 2H),
6,33 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,31
(m), 7,46 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 8,04 (d, 2H).

Az erősebben poláros 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin-III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter izomer (24b) fizikai adatai:

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,04 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (m), 3,88 (s, 3H), 4,26 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,00 (m, 2H), 6,48 (d, 2H), 7,40 (br s), 7,50 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 8,06 (d, 2H).

20. példa

13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (18)

36 mg (0,037 mmól) 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (24b) 800 μ l metanolban oldunk, és 200 μ l ecetsavat adunk hozzá. Az elegyet 17 órán keresztül kevertetjük, és a reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan ellenőrizzük. Ez idő alatt a reakció mintegy 50 %-os, és 20 óra elteltével további változás nem figyelhető meg. Ezért további 400 μ l metanolt és 100 μ l ecetsavat adunk hozzá. 41 óra elteltével 150 ml ecetsavat adunk hozzá. 48 óra elteltével a reakcióelegyet 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldat, sóoldat és etil-acetát között megosztjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és a

vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 4 g szilikagélen kromatografáljuk. Az anyagot 25 % etil-acetát/toluol elegyben visszük az oszlopra, és 20 ml 20 % etil-acetát/toluol, 40 ml 25 % etil-acetát/toluol és 24 ml 33 % etil-acetát/toluol eleggyel eluáljuk. 2 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 19-33. frakció 13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (18) tartalmaz. A 14-18. frakciókat 1 g szilikagélen újból kromatografáljuk. Az anyagot 20 % etil-acetát/toluol elegyben visszük az oszlopra, és 10 ml 20 % etil-acetát/toluol, 6 ml 33 % etil-acetát/toluol és 6 ml 50 % etil-acetát/toluol eleggyel eluáljuk. 0,5 ml frakciókat gyűjtünk. A 25-34. frakció 13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (18) tartalmaz. A fizikai adatok azonosak a 14. példában megadott adatokkal.

21. példa

N-(t-Butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerin-metil-észter (26)

4,35 g (22 mmól) (2R,3S)- β -fenil-izoszerin-metil-észtert 100 ml száraz THF-ben oldunk, és az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz 2,8 ml (25 mmól) terc-butil-izocianátot adunk. A reakciót vékonyrétegkromatográfián követjük, amely szerint 15 perc elteltével kevés kiindulási anyag mutatható ki. Ezért további 0,5 ml izocianátot adunk az elegyhez. A VRK vizsgálat szerint 1 óra

elteltével kiindulási anyag nem található az elegyben. Az oldatot vákuumban bepároljuk.

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,27 (s, 9H), 3,43 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,34 (br s, 1H), 4,48 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,34 (m, 3H).

Tömegspektrum (FAB-nagy felbontás) elméleti a C₁₅H₂₂N₂O₄ + H összegképletre: 295,1658. Talált: 295,1663.

22. példa

(4S,5R)-N-(t-Butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-metil-észter
(28a és b)

68 mg (0,23 mmól) N-terc-butil-β-fenil-izoszerin-metil-észtert (26) 5 ml száraz THF-ben oldunk, és az oldathoz 70 mg (0,33 mmól) 2,4-dimetoxi-benzaldehyd-dimetil-acetált és 6 mg (0,02 mmól) piridinium-p-toluol-szulfonátot adunk, és az oldatot felforraljuk. Az elegyből háromszor mintegy 2 ml oldószert forralunk ki 45 perces periódusokban, amit esetenként 2 ml friss THF-fel pótolunk. Ekkor vékonyrétegekromatográfiás vizsgálattal kiindulási anyag nem mutatható ki. Az elegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot 7 g szilikagélen kromatografáljuk. Az anyagot etil-acetát/hexán 1:3 elegyben visszük az oszlop-ra, és 80 ml etil-acetát/hexán 1:3, 45 ml etil-acetát/hexán 1:2, 30 ml etil-acetát/hexán 2:3 és 30 ml etil-acetát/hexán 1:1 eleggyel eluáljuk, amelynek során 3 ml-es frakciókat gyűjtünk.

A 21-31. frakciókban kevésbé poláros (4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-metil-észter izomer (28a) található.

A 33-42. frakciókban erősebben poláros (4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-metil-észter izomer (28b) található.

A kevésbé poláros termék (28a) fizikai adatai:

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,19 (s, 9H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,68 (br s, 1H), 4,88 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 6,46 (m), 6,70 (s, 1H), 7,25-7,50 (m).

Tömegspektrum (FAB, nagy felbontás): elméleti a C₂₄H₃₁N₂O₆ + H összegképletre: 443,2182; talált: 443,2172.

Az erősebben poláros termék (28b) fizikai adatai:

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 0,99 (m, 9H), 3,53 (m, 3H), 3,81 (m, 3H), 3,88 (m, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 7,25-7,50 (m).

Tömegspektrum (FAB, nagy felbontás): elméleti a C₂₄H₃₁N₂O₆ + H összegképletre: 443,2182; talált: 443,2180.

23. példa

(4S,5R)-N-(t-Butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimeto-
toxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-káliumsó
(29a)

6,27 g (14,2 mmól) (4S,5R)-N-(t-butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-metil-észtert (22. példa, 28a) 50 ml metanolban szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetünk. Az elegyhez 2,50 g (18,1 mmól) kálium-karbonát 6 ml vízben felvett oldatát adjuk. 6 óra elteltével az elegyet csökkentett nyomáson bepárolva a metanolt eltávolítjuk, és a maradékot fagyasztva szárítjuk. Így kvantitatív kitermeléssel (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-káliumsót (29a) kapunk kálium-karbonát sóval keverve por formájában.

¹H NMR (DMSO-d₆, TMS): δ = 1,10 (s, 9H), 3,77 (s, 3H), 4,17 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 4,70 (bs, 1H), 5,16 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,50 (s+m, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,14-7,42 (m, 6H).

23a. példa

(4S,5R)-N-(t-Butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-káliumsó (29b)

0,98 g (2,2 mmól) (4S,5R)-N-(t-butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-metil-észtert (22. példa, 28b) 50 ml metanolban szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetünk. Az elegyhez 0,39 g (2,5 mmól) kálium-karbonát 1,1 ml vízben felvett oldatát adjuk. 5 óra elteltével az elegyet csökkentett nyomáson bepárolva a metanolt eltávolítjuk, és a maradékot fagyasztva szárítjuk. Így kvantitatív kitermeléssel (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazoli-

din-karbonsav-káliumsót (29b) kapunk kálium-karbonát sóval keverve por formájában.

¹H NMR (DMSO-d₆, TMS): δ = 0,81 (s, 9H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,92 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 4,86 (bs, 1H), 5,16 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 6,43 (s, 1H), 6,56 (m, 2H), 7,30-7,47 (m, 6H).

24. példa

(4S,5R)-N-(t-Butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav (30a)

(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-káliumsót (29a, 23. példa) metilén-klorid és 0,9 ml 1n sósavat tartalmazó víz között megosztunk. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítva és bepárolva (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsavat (30a) kapunk szilárd anyag formájában.

25. példa

7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (31a)

3 mmól (4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsavat (24. preparatív példa, 30a) 20 ml metilén-klorid/toluol 11:5 elegyben oldunk. Az oldathoz 1,0 g (1,4 mmól) 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (3, 2. példa), 93 mg (0,76 mmól) 4-dimetil-amino-piridint és 0,63 g (3,1 mmól) 1,3-diciklohe-

xil-karbodiimidet adunk, és 3 órán keresztül nitrogén atmoszférában kevertetjük. Ezután toluollal hígítjuk, és szűrjük. A szűrletet 1n sósavval, 5 tömeg% vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és sóoldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A terméket szilikagélen aceton/hexán eleggyel kromatografálva tisztítjuk. A VRK vizsgálatok szerint terméket tartalmazó frakciók bepárlásával 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (31a) kapunk szilárd anyag formájában.

H NMR (CDCl_3 , TMS): δ = 0,54 (m, 6H), 0,90 (m, 12H), 1,16 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,80 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,78 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,85 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,28 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,64 (bs, 1H), 4,88 (m, 1H), 5,04 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,65 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,49 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,34-7,68 (m, 8H), 8,07 (m, 2H).

C NMR (CDCl_3 , TMS): δ = 5,27, 6,55, 8,99, 13,83, 14,11, 18,92, 20,90, 22,30, 28,79, 29,67, 32,86, 36,94, 38,75, 39,63, 50,59, 55,13, 55,28, 56,42, 58,40, 62,81, 72,50, 73,15, 74,10, 76,88, 80,58, 84,28, 85,81, 98,11, 104,94, 117,48, 122,28, 126,75, 127,66, 128,41, 128,49, 128,76, 129,76, 133,43, 139,81, 142,87, 154,95, 158,14, 161,68, 166,32, 168,33, 168,55, 170,12, 204,76.

26. példa

7-TES-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (32a) és

13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (32b)

0,102 g (0,092 mmól) 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxifenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (31a, 25. példa) 4 ml ecetsav és 1 ml víz elegyében felvesszünk, és szobahőmérsékleten és inert atmoszférában 65 órán keresztül kevertetjük. Az elegyet etil-acetáttal hígítjuk, és 5 tömeg% vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A terméket szilikagélen aceton/hexán 30:70 és 40:60 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, amelynek során 4 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 13-22. frakció 7-TES-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (32a) tartalmaz. A 35-40. frakció 13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (32b) tartalmaz.

A 32a termék adatai:

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 0.53 (m, 6H), 0.89 (t, 9H), 1.13 (s, 12H), 1.24 (s, 4H), 1.57 (bs, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.07 (d, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.86 (d, 1H), 3.84 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 4.34 (m, 4H), 4.71 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 4.92 (dd, 1H), 5.03 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5.53 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.28-7.68 (m, 8H), 8.11 (m, 2H).

A 32b termék adatai:

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,05 (s, 3H), 1,13 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,65 (bs, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,11 (d, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,72 (bs, 1H), 2,87 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 4,10 (bs, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,62 (bs, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,90 (dd, 1H), 5,44 (s+m, 2H), 5,57 (m, 2H), 7,36 (m, 5H), 7,49 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 8,10 (d, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, TMS): δ = 9,07, 14,41, 19,80, 21,03, 23,19, 29,30, 29,81, 32,87, 35,30, 38,66, 39,50, 50,47, 55,75, 57,93, 71,66, 73,50, 74,70, 77,21, 77,64, 77,73, 81,09, 84,47, 121,69, 126,66, 127,93, 128,75, 128,86, 130,22, 133,69, 138,88, 143,26, 156,52, 166,63, 170,69, 171,33, 171,99, 206,71.

Tömegspektrum (FAB-nagy felbontás): elméletileg a C₄₅H₅₆N₂O₁₄ + H összegképletre: 849,3809; talált: 849,3842.

27. példa

Δ^{12,13}-Izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (33a)

460 mg (0,413 mmól) 7-TES-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (31a, 26. preparatív példa) 0,5 ml acetonitrilben felvett oldatához

0,5 ml trietilamin-hidrofluoridot adunk. A reakcióelegyet 6 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd etil-acetáttal hígítjuk, 5 tömeg% vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 5 tömeg% vizes nátrium-hidrogén-szulfát oldattal és telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket 50 g szilikagélen 30 % és 40 % aceton/hexán eleggyel eluálva HPLC eljárással tisztítjuk, amelynek során 10 ml-es frakciókat gyűjtünk. VRK vizsgálat szerint a 24-30. frakció tartalmazza a terméket. Ezeket egyesítve és vákuumban bepárolva $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (33a) kapunk.

H NMR (CDCl_3 , TMS): δ = 1,07 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,32 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 3,54 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,35 (m, 3H), 4,65 (bs, 1H), 4,89 (m, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,49 (bs, 1H), 5,58 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,34-7,65 (m, 8H), 8,07 (m, 2H).

C NMR (CDCl_3 , TMS): δ = 9,14, 13,83, 14,39, 19,85, 21,09, 22,50, 29,12, 29,93, 31,8, 33,2, 35,35, 38,69, 39,60, 50,92, 55,45, 55,82, 57,99, 63,16, 71,60, 73,68, 77,37, 77,72, 80,96, 84,62, 86,27, 98,43, 105,27, 117,5, 121,81, 127,02, 128,02, 128,76, 128,83, 130,09, 133,79, 140,2, 143,21,

155,4, 148,4, 162,1, 166,6, 168,7, 170,56, 172,0,
206,74.

28. példa

**7-Trifluor-metán-szulfonil- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-
-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-
-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-
-észter (34a)**

63 mg (0,063 mmól) $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-
-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fe-
nil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (33a) 0,4 ml
metilén-kloridban és 0,15 ml piridinben felvett oldatát -78
°C hőmérsékletű fürdőn lehütjük. Hozzáadunk 33 μ l (0,20
mmól) trifluor-metán-szulfonsav-anhidridet, amelynek ha-
tására a reakcióelegy megszilárdul. A szilárd anyagot ol-
vadásig melegítjük, majd ismét lehütjük. 1 óra elteltével
hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 10 percen ke-
resztül kevertetjük. Ezután telített vizes ammónium-klorid
oldatra öntjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves
extraktumot 50 ml 1 mól/l vizes nátrium-hidrogén-szulfát
oldattal mossuk, szárítjuk, és csökkentett nyomáson be-
pároljuk. A maradékot 3 g szilikagélen 30 % aceton/hexán
eleggyel eluálva kromatografáljuk, amelynek során 1 ml-
es frakciókat gyűjtünk. A 17-18. frakciókat bepárolva 7-
-trifluor-metán-szulfonil- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-
-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fe-
nil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (34a) kapunk.

H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,11 (s, 3H), 1,17 (s, 9H),
1,77 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,34 (d,

1H), 2,68 (bs, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,95 (m, 1H),
3,83 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,34 (d,
1H), 4,43 (d, 1H), 4,67 (bs, 1H), 4,86 (m, 1H),
5,05 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,88 (s,
1H), 6,47 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,72 (s, 1H),
7,20 (d, 1H), 7,30-7,70 (m, 8H), 8,07 (m, 2H).

C NMR (CDCl₃, TMS): δ = 10,17, 14,12, 14,42,
19,71, 20,71, 22,36, 22,65, 29,10, 29,93, 31,59,
33,24, 38,75, 39,67, 50,93, 55,16, 55,44, 55,69,
57,57, 63,04, 72,95, 74,73, 77,20, 79,68, 80,87,
83,38, 85,86, 86,06, 98,38, 105,33, 117,61,
122,78, 127,00, 127,98, 128,81, 130,09, 133,98,
140,17, 142,78, 155,29, 148,46, 162,06, 166,41,
168,91, 168,99, 170,90, 203,44.

29. példa

**7-Dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-
-(4S,5R)-N-(t-butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimeto-
xi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter
(35a)**

7-trifluor-metán-szulfonil- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-
-(4S,5R)-N-(t-butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fe-
nil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (34a, 28. példa)
desztillált dioxánban felvett oldatát vizes nátrium-azid
oldattal kezeljük. A reakcióelegyet nitrogén atmoszférá-
ban egy órán keresztül refluxáljuk. Ezután etil-acetáttal
higítjuk, vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-
-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A terméket szilikagél-
len etil-acetát/metilén-klorid eleggyel eluálva kromato-

gráfiásan tisztítjuk. A VRK vizsgálat szerint terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (35a) kapunk.

30. példa

13-(N-(t-Butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (36)

Az 5. példában leírt módon 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (35a) ecetsav/víz 4:1 elegyben szobahőmérsékleten és inert atmoszférában kevertetünk 4 napon keresztül. A reakcióelegyet ezután etil-acetáttal hígítjuk, és vízzel és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal többször mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A terméket 0,04-0,07 mm szilikagélén aceton/hexán eleggyel eluálva kromatografáljuk. A VRK vizsgálat szerint terméket tartalmazó frakciókat bepárolva 13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (36) kapunk.

31. példa

13-(N-(t-Butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (36)

és

13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)-

**-7-trifluor-metán-szulfonil- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III
(37)**

0,20 g (0,18 mmól) $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-
-[(4S,5R)-N-t-butyl-amino-karbonil-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-
-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter]-7-triflát 2 ml ecet-
sav/metanol 80:20 elegyben felvett oldatát 1,3 órán ke-
resztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután etil-ace-
táttal hígítjuk, és 5 tömeg% vizes nátrium-hidrogén-kar-
bonát oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentesx nátri-
um-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A nyerterméket
szilikagélen aceton/hexán eleggyel eluálva kromatografál-
juk. Így részleges átalakulással 7,19-metano-13-(N-t-bu-
til-amino-karbonil- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin
III-t kapunk. Az oszlopról eluált terméket etil-acetát/me-
tilén-klorid eleggyel újra kromatografálva 70 mg 13-(N-(t-
butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)-7-trifluor-me-
tán-szulfonil- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (37) és 41 mg 13-
-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-
-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (36) kapunk.

A 13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)-
-7-trifluor-metán-szulfonil- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (37)
adatai:

H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,09 (s), 1,11 (s), 1,17
(s), 1,24 (s), 1,76 (s), 2,1 (m), 2,18 (s), 2,47 (s),
2,65 (m), 2,90 (m), 3,83 (d), 4,31 (d), 4,43 (d),
4,73 (d), 4,88 (m), 5,32 (bs), 5,47 (m), 5,58 (d),
5,85 (s), 7,30-7,63 (m), 8,09 (d).

C NMR (CDCl₃, TMS): δ = 10,09, 14,36, 19,69 20,68,
22,62, 23,00, 29,13, 29,22, 29,73, 31,54, 33,01,

33,53, 38,67, 39,57, 50,68, 55,13, 55,41, 57,50,
72,79, 74,24, 74,66, 79,59, 83,30, 85,89, 122,70,
126,72, 127,99, 128,61, 128,81, 128,86, 130,22,
133,88, 138,65, 142,85, 156,47, 166,41, 168,98,
170,68, 171,16, 203,40.

A 13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)-
-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (36) adatai:

H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,04 (s, 9H), 1,12 (s),
1,31 (s+m), 1,55 (s), 1,73 (m), 2,17 (s+m), 2,41
(m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,73 (bs, 1H), 2,91 (d, 1H),
3,86 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,29 (bs, 1H), 4,41 (d,
1H), 4,70 (d, 1H), 4,78 (m, 1H), 5,08 (d, 1H),
5,21 (d, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,62 (d, 1H), 7,27-
7,65 (m, 10H), 8,18 (m, 2H).

C NMR (CDCl₃, TMS): δ = 12,80, 14,22, 20,86,
21,08, 22,44, 25,79, 28,77, 29,20, 30,09, 32,44,
32,81, 36,69, 39,70, 50,38, 55,03, 55,22, 74,39,
75,70, 78,29, 78,41, 78,87, 80,47, 85,15, 122,40,
126,65, 127,83, 128,77, 129,02, 130,38, 133,64,
139,15, 141,77, 156,19, 167,28, 169,76, 170,36,
171,02, 203,64.

32. példa

**13-(N-(t-Butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)-
-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (38)**

A 16. példában leírt módon 13-(N-(t-butyl-amino-kar-
bonil)- β -fenil-izoszerinil)-7-trifluor-metán-szulfonil-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (37) és 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]-

-undec-7-én THF-ben felvett oldatát egy órán keresztül szobahőmérsékleten, 2,5 órán keresztül 50 °C hőmérsékleten és 3 órán keresztül visszafolyatás közben kevertetjük, amely idő alatt a reakció teljesen lejátsszódik. Az elegyet etil-acetáttal hígítjuk, és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen flash kromatográfiásan tisztítjuk. Az anyagot metilén-kloridban visszük az oszlopra, és acetonitril/metilén-klorid eleggyel eluáljuk. A VRK vizsgálat szerint terméket tartalmazó frakciókat egyesítve 13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (38) kapunk.

33. példa

7-Dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (39a)

A 16. példában leírt módon 7-trifluor-metán-szulfonil- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (34a) és 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]-undec-7-én THF-ben felvett oldatát egy órán keresztül szobahőmérsékleten, 2,5 órán keresztül 50 °C hőmérsékleten és 3 órán keresztül visszafolyatás közben kevertetjük, amely idő alatt a reakció teljesen lejátsszódik. Az elegyet etil-acetáttal hígítjuk, és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A

szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot oszlop-kromatográfiásan acetonitril/metilén-klorid eleggyel eluálva tisztítjuk. A VRK vizsgálat szerint terméket tartalmazó frakciókból 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (39a) kapunk.

34. példa

13-[N-(t-Butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil]-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (38)

Az 5. példában leírt módon 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (39a) ecetsav/víz 4:1 elegyben kevertetünk szobahőmérsékleten és inert atmoszférában 4 napon keresztül. Ezután etil-acetáttal hígítjuk, és többször vízzel és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A terméket 0.04-0,07 mm szilikagélen aceton/hexán eleggyel eluálva kromatografáljuk. A VRK vizsgálat szerint tartalmazó frakciókból 13-[N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil]-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (38) izolálható.

35. példa

7-(O-Etoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (40a)

$\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (10a) metilén-kloridban kevertetünk szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában, majd az oldatot klór-etil-etil-éterrel és diizopropil-etil-aminnal kezeljük. A reakcióelegyet 2 napon keresztül kevertetjük, amikor is a reakció VRK vizsgálat szerint teljes. A reakcióelegyet metilén-klorid és víz között megosztjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen aceton/hexán eleggyel eluálva kromatografáljuk. A VRK vizsgálat szerint terméket tartalmazó frakciókat egyesítve és vákuumban bepárolva 7-(O-etoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (40a) kapunk.

36. példa

7-(O-Etoxi-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (41)

Az 5. példában leírt módon 7-(O-etoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (40a) ecetsav és víz 4:1 elegyben kevertetünk szobahőmérsékleten és inert atmoszférában 4 napon keresztül. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, és többször vízzel és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A terméket 0,04-0,07 mm szilikagélen aceton/hexán eleggyel

eluálva kromatografáljuk. A VRK vizsgálat szerint terméket tartalmazó frakció bepárlásával 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (41) kapunk.

37. példa

**7-(O-Etoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-
-(4S,5R)-N-(t-butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimeto-
xi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (42a)**

70 mg (0,070 mmól $\Delta^{12,13}$ -Izo-bakkatin III-13-
-(4S,5R)-N-(t-butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fe-
nil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (33a) 1 ml me-
tilén-kloridban kevertetünk szobahőmérsékleten és nitro-
gén atmoszférában, és 32 μ l (0,35 mmól) klór-metil-etil-é-
tert és 61 μ l (0,35 mmól) diizopropil-etil-amint adunk
hozzá. Egy óra elteltével a reakcióelegyhez további 5 μ l
diizopropil-etil-amint adunk. A reakcióelegyet két napon
keresztül kevertetjük, amikor is a reakció VRK vizsgálat
szerint még mindig nem teljes. További 15 μ l klór-metil-
etil-étert és 30 μ l diizopropil-etil-amint adunk hozzá, és
további 12 napon keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet
ezután metilén-klorid és víz között megosztjuk. A fáziso-
kat szétválasztjuk, és a vizes fázist metilén-kloriddal ex-
traháljuk. A szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk,
egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket 10
g szilikagélen aceton/toluol 10:90 eleggyel eluálva kroma-
tografáljuk, amelynek során 3 ml-es frakciókat gyűjtünk,
ezeket VRK vizsgálattal analizáljuk. A nyerstermék a 9-

-20. frakciókban található. Ezeket egyesítjük, vákuumban bepároljuk, és E. Merck típusú, A méretű előre csomagolt szilikagélen acetón/hexán 10:90 eleggyel eluálva újból kromatografáljuk, amelynek során 3 ml-es frakciókat gyűjtünk. A terméket tartalmazó 10-15. frakciókat egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. Így 7-etoxi-metil- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (42a) kapunk.

VRK (szilikagél GF): $R_f = 0,59$ (acetón/hexán 20:80).

¹H NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 1,07$ - $1,18$ (t, 3H), $1,18$ (s, 9H), $1,30$ (s, 3H), $1,68$ (s, 3H), $1,72$ (s, 3H), $1,89$ - $2,03$ (m, 1H), $2,16$ (s, 3H), $2,19$ (s, 3H), $2,26$ - $2,39$ (d, 1H), $2,64$ (s, 1H), $2,73$ - $2,85$ (d, 1H), $2,84$ - $2,96$ (m, 1H), $3,30$ - $3,43$ (m, 1H), $3,61$ - $3,75$ (m, 1H), $3,83$ (s, 3H), $3,86$ - $3,92$ (d, 1H), $3,92$ (s, 3H), $4,00$ - $4,10$ (q, 1H), $4,25$ - $4,34$ (d, 1H), $4,36$ - $4,44$ (d, 1H), $4,60$ - $4,74$ (m, 3H), $4,84$ - $4,93$ (dd, 1H), $5,04$ - $5,09$ (d, 1H), $5,50$ - $5,58$ (d, 1H), $5,64$ - $5,70$ (d, 1H), $6,44$ - $6,51$ (dd, 1H), $6,51$ - $6,56$ (d, 1H), $6,75$ (s, 1H), $7,16$ - $7,24$ (d, 1H), $7,32$ - $7,57$ (m, 7H), $7,57$ - $7,65$ (t, 1H), $8,03$ - $8,10$ (d, 2H).

38. példa

7-(O-Etoxi-metil)-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (43)

45 mg (0,043 mmól) 7-(O-etoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-

-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (42a) 1,5 ml ecetsav és 0,5 ml víz elegyében kevertetünk szobahőmérsékleten. A reakció vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat szerint 3 óra elteltével teljes. Az elegyet fagyaszttva szárítjuk. A nyersteget E. Merck típusú, A méretű előre csomagolt szilikagél oszlopon acetone/hexán 25:75-35:65 gradienssel eluálva HPLC eljárással tisztítjuk, amelynek során 3 ml frakciókat gyűjtünk. VRK vizsgálatok szerint a terméket tartalmazó 7-11. frakciókat egyesítve és vákuumban bepárolva 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (43) kapunk szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél 60): $R_f = 0,24$ (acetone/hexán 30:70).

^1H NMR ($CDCl_3$, TMS): $\delta = 1,07-1,20$ (m, 15H), 1,24 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,87-2,02 (t, 1H), 2,02-2,14 (d, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,77-2,94 (m, 2H), 3,27-3,42 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,84-3,90 (d, 1H), 3,97-4,06 (dd, 1H), 4,24-4,31 (d, 1H), 4,37-4,44 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,57-4,64 (d, 1H), 4,64-4,72 (m, 2H), 4,87-4,95 (dd, 1H), 5,27-5,35 (d, 1H), 5,42-5,49 (dd, 1H), 5,49-5,55 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,14-7,42 (m, 5H), 7,44-7,55 (t, 2H), 7,55-7,63 (t, 1H), 8,07-8,15 (d, 2H).

39. példa

7-Dezoxi-7 β ,8 β -metano-bakkatin III (44)

87 mg (0,12 mmól) 7-trifluor-metán-szulfonil-bakkatin III 1,5 ml desztillált dioxánban felvett oldatához 0,10

g (1,5 mmól) nátrium-azid 0,30 ml vízben felvett oldatát adjuk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül nitrogén atmoszférában refluxáljuk, majd etil-acetáttal hígítjuk, vízzel és sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A terméket szilikagélen 25 % etil-acetát/metilén-klorid eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A VRK vizsgálat szerint terméket tartalmazó frakciókból 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-bakkatin III-t (44) kapunk kristályos anyag formájában.

H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,10 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,78 (s, 1H), 2,03 (s+m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20-2,55 (m, 5H), 4,04 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,18 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,74 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 5,63 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,35 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 8,13 (m, 2H).

C NMR (CDCl₃, TMS): δ = 15,15, 15,28, 20,43, 20,82, 21,99, 25,90, 26,35, 31,63, 35,19, 38,57, 38,76, 42,20, 67,51, 75,30, 76,20, 76,49, 79,23, 79,91, 84,73, 128,50, 129,33, 129,99, 132,59, 133,54, 144,19, 167,20, 169,63, 170,00, 202,08.

40. példa

7- α -Azido-bakkatin III (45)

102 mg (0,14 mmól) 7-trifluor-metán-szulfonil-bakkatin III, 13 mg (0,20 mmól) nátrium-azid és 32 mg (0,12 mmól) 18-korona-6 1,0 ml 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinonban felvett elegyét egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten és inert atmoszférában kever-

tetjük. A reakcióelegyet etil-acetát és víz között megosztjuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen 15 % etil-acetát/metilén-klorid eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A terméket metilén-klorid/hexán elegyből kristályosítva 7- α -azido-bakkatin III-t (45) kapunk.

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 0,96 (s, 6H), 1,59 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10-2,35 (m, 4H), 2,47 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,07 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,33 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,60 (s+m, 2H), 4,99 (dd, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,48 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,79 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 8,05 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, TMS): δ = 15,40, 17,31, 20,67, 22,20, 25,93, 29,81, 39,22, 40,63, 41,73, 55,57, 64,28, 65,91, 75,33, 76,91, 77,33, 78,22, 80,44, 80,94, 128,77, 129,58, 129,98, 130,28, 133,33, 145,43, 165,30, 168,75, 169,09, 207,11.

41. példa

13-(N-Boc-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (46)

60 mg (0,071 mmól) 13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (7) 0,7 ml frissen desztillált piridinben felvett elegyét szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. A kapott oldatot jégfürdőn lehűtjük, és 13 μ l (0,078 mmól) trietil-szilil-kloridot adunk hozzá. A reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követjük. A vizsgálatok szerint 1 óra alatt 0 °C hőmér-

sékleten és 1 óra alatt szobahőmérsékleten reakció nem következik be. Ezért további trietil-szilil-kloridot adunk az elegyhez addig, amíg összesen 12 ekvivalens mennyiséget érünk el, ami elegendő a reakció lefuttatásához. A teljes reakcióidő 18 óra. Ezután az elegyet víz és etil-acetát között megosztjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot toluolban felvesszük, és újra bepároljuk. A nyersterméket 10 g szilikagélen aceton/hexán 30:70 eleggyel eluálva kromatografáljuk. 3 ml frakciókat gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A 7-11. frakciókat egyesítve és vákuumban bepárolva 13-(N-Boc-2'-TES- β -fenil-izoszernil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (46) kapunk szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél 60): $R_f = 0,43$ (aceton/hexán 30:70).

¹H NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 0,23$ -0,49 (m, 6H), 0,69-0,82 (t, 9H), 1,05 (s, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,32 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,87-2,02 (m, 1H), 2,03-2,146 (d, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,46-2,60 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,79 (s, 1H), 2,84-2,99 (d, 1H), 3,50-3,57 (d, 1H), 3,70-3,77 (d, 1H), 4,32-4,46 (m, 3H), 4,62 (s, 1H), 4,92-5,00 (dd, 1H), 5,39-5,47 (bd, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,53-5,63 (m, 2H), 7,24-7,43 (m, 5H), 7,44-7,53 (t, 2H), 7,53-7,62 (t, 1H), 8,07-8,16 (d, 2H).

42. példa

7-(O-Etoxi-metil)-13-(N-Boc-2'-TES- β -fenil-izo-

-szerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (47)

59 mg (0,061 mmól) 13-(N-Boc-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (46) 0,5 ml metilén-kloridban felvett elegyét szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. Az oldathoz 55 μ l (0,31 mmól) diizopropil-etil-amint és 28 μ l (0,305 mmól) klór-metil-etil-étert adunk. A reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követjük, amely szerint a reakció 3,5 nap után teljes. A nyers reakcióelegyet E. Merck típusú, A méretű előre csomagolt szilikagél oszlopon aceton/hexán 20:80 eleggyel eluálva HPLC eljárással tisztítjuk. 3 ml-es frakciókat gyűjtünk, amelyeket VRK eljárással analizálunk. A terméket tartalmazó 10-16. frakciókat egyesítve és vákuumban bepárolva 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-Boc-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (47) kapunk szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél 60): $R_f = 0,50$ (aceton/hexán 25:75).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS): $\delta = 0,22\text{-}0,49$ (m, 6H), $0,70\text{-}0,80$ (t, 9H), $1,08\text{-}1,16$ (m, 3H), $1,20$ (s, 9H), $1,27$ (s, 3H), $1,30$ (s, 3H), $1,66$ (s, 3H), $1,69$ (s, 3H), $1,90\text{-}2,04$ (t, 1H), $2,04\text{-}2,14$ (d, 1H), $2,17$ (s, 3H), $2,64$ (s, 3H), $2,80\text{-}2,98$ (m, 2H), $3,30\text{-}3,42$ (m, 1H), $3,61\text{-}3,75$ (m, 1H), $3,86\text{-}3,94$ (d, 1H), $4,03\text{-}4,13$ (dd, 1H), $4,27\text{-}4,36$ (d, 1H), $4,38\text{-}4,46$ (d, 1H), $4,56\text{-}4,65$ (d, 1H), $4,62$ (s, 1H), $4,67\text{-}4,75$ (md, 1H), $4,90\text{-}4,98$ (dd, 1H), $5,38\text{-}5,49$ (bd, 1H), $5,51\text{-}5,60$ (m, 2H), $5,80$ (s, 1H), $7,25\text{-}7,53$ (m, 7H), $7,53\text{-}7,61$ (ét, 1H), $8,08\text{-}8,16$ (d, 2H).

43. példa**7-(O-Etoxi-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (41)**

62 mg (0,061 mmól) 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-Boc-
-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (47) 4
ml ecetsav/víz 80:20 elegyben felvett oldatát szobahő-
mérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. A re-
akciót vékonyrétegekromatográfiásan követjük, amely sze-
rint az átalakulás 24 óra után teljes. Az elegyet fagyaszt-
va szárítjuk, és a nyersterméket E. Merck típusú, A mére-
tű előre csomagolt szilikagél oszlopon aceton/hexán 25:75
eleggyel eluálva HPLC eljárással tisztítjuk. 3 ml-es frak-
ciókat gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A
terméket tartalmazó 17-24. frakciókat egyesítve és vá-
kuumban bepárolva 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-
-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (41) kapunk szilárd
anyag formájában.

VRK (szilikagél 60): $R_f = 0,33$ (aceton/hexán 25:75).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS): $\delta = 1,10\text{-}1,18$ (m, 6H), 1,24
(s, 9H), 1,62 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,88-2,04 (t,
1H), 2,04-2,15 (d, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,60 (s, 3H),
2,83-2,97 (m, 2H), 3,28-3,42 (m, 1H), 3,60-3,73
(m, 1H), 3,84-3,90 (d, 1H), 4,00-4,10 (dd, 1H),
4,25-4,34 (d, 1H), 4,36-4,45 (d, 1H), 4,57-4,65
(d, 1H), 4,66-4,74 (m, 2H), 4,87-4,96 (dd, 1H),
5,36-5,50 (m, 2H), 5,50-5,57 (d, 1H), 5,77 (s,
1H), 7,30-7,55 (m, 7H), 7,55-7,64 (t, 1H), 8,07-
8,17 (d, 2H).

44. példa

**13-(N-(t-Butil-amino-karbonil)-2'-TES- β -fenil-
-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (48)**

A 41. példában leírt módon 13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-ból (32b) kiindulva 13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (48) kapunk.

45. példa

**7-(O-Etoxi-metil)-13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)-
-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III
(49)**

A 42. példában leírt módon 13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-ból (48) kiindulva 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (49) kapunk.

46. példa

**7-(O-Etoxi-metil)-13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)- β -
-fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (43)**

A 43. példában leírt módon 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-ból (49) kiindulva 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (43) kapunk.

47. példa

7-Trietil-szilil-12,13-izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-

**-N-karbobenzil-oxi-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-
-5-oxazolidin-karbonsav-észter (51 a,b)**

9,63 g (19,2 mmól) (4S,5R)-N-karbobenzil-oxi-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-káliumsó 1,2 liter etil-acetátban felvett szuszpenzióját intenzív kevertetés közben 5 tömeg% nátrium-hidrogén-szulfát oldattal pH < 2 értékre állítjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és az etil-acetátos fázist 5 tömeg% nátrium-hidrogén-szulfát oldattal mossuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat félig telített sóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 50 ml etil-acetátban oldjuk, toluollal hígítjuk, és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot toluolban felvesszük, és bepároljuk, és ezt az eljárást még egyszer megismétljük. A kapott olajat (10,37 g) 60 ml argonnal átöblített metilén-klorid és 75 ml argonnal átöblített toluol elegyében oldjuk, majd 0,965 g (7,91 mmól) 4-dimetil-amino-piridint adunk hozzá. Az oldatot argonnal átöblítjük, és 11,3 mmól 7-TES-12,13-izo-bakkatin III (3) 125 ml metilén-kloridban és 65 ml toluolban felvett és argonnal átöblített oldatához adjuk. A savat további kétszer 15 ml metilén-kloriddal és 10 ml toluollal átöblítjük. Az oldatok szobahőmérsékleten történő elegyítése után azonnal 4,66 g (22,6 mmól) 1,3-diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá. A reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követjük, amely szerint az átalakulás 1 óra elteltével teljes. A reakcióelegyet további 0,75 óra elteltével toluollal hígítjuk, és jeges vizes fürdőn lehűtjük. A kapott csapadékot (diciklohexil-karbamid) kiszűrjük, a szűrletet etil-acetát-

tal hígítjuk, majd 5 tömeg% nátrium-hidrogén-szulfát oldattal és 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A nátrium-hidrogén-karbonát oldatos mosás közben kivált további diciklohexil-karbamidot celiten kiszűrjük. A szűrletet félig telített sóoldattal mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott olajat 790 g 40-63 μm szilikagélen két, sorba kapcsolt Michel-Miller oszlopon (47x450 mm, Ace Glass) kromatografáljuk. A mintát minimális mennyiségű acetonban visszük az oszlopra és 20 % aceton/hexán (3 liter), 25 % aceton/hexán (4 liter) és 30 % aceton/hexán eleggyel eluáljuk. 50 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 100-104. frakció (0,50 g) szennyező anyagot tartalmaz, amit második kromatografálással távolítunk el. A 105-127. frakció (14,31 g) diciklohexil-karbamidot tartalmaz szennyezőanyagként, amit második kromatografálással távolítunk el. Ezt 40-60 μm szilikagélen két Michel-Miller oszlopon (47x450 mm) végezzük. Az anyagot minimális mennyiségű etil-acetátban visszük az oszlopra, és 10 % etil-acetát/toluol eleggyel eluáljuk. 50 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 24-40. frakcióban (1,30 g, 7 %) 7-tri-etil-szilil-12,13-izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-karbobenzil-oxi-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter kevésbé poláros izomerje (51a) található.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): δ = 8,05 (m, 2H), 7,63-7,37 (m, 8H), 7,22-6,99 (m, 6H), 6,48, 6,39 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,54 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 5,45 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 5,01 (m, 3H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4,88 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,38 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,27

(d, 1H, $J = 8,5$), 3,85 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 2,77 (d, 1H, $J = 18,1$ Hz), 2,52 (s, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,27 (d, 1H, $J = 17,4$ Hz), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,78, 1,61, 1,28, 1,16 (4s, 12H), 0,89 (m, 9H), 0,53 (m, 6H).

Tömegspektrum: 1146,4927, $C_{63}H_{75}NO_{17}Si + H$ kivánt
1146,4882, 1146, 1116, 1038, 1010, 418, 374,
284, 254, 151, 105, 91, 43 m/z.

A 41-62. frakció (5,14 g, 28 %) a két izomer elegyét tartalmazza.

A 63-130. frakció (7,08 g, 38 %) a 7-trietil-szilil-
-12,13-izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-karbobenzil-oxi-
-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-
-észter erősebben poláros izomerjét (51b) tartalmazza.

^1H -NMR ($CDCl_3$, TMS): $\delta = 8,02$ (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,48, 7,40 (m, 8H), 7,24-7,14 (m, 5H), 6,74 (m, 2H), 6,44 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,48 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 5,38 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz), 4,88 (d, 1H, 12,1 Hz), 4,81 (m, 1H), 4,73 (d, 1H, $J = 11,8$ Hz), 4,61 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz), 4,34 (m, 1H), 4,33 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 4,22 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 3,82 (s, 3H), 3,72 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 2,58 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz), 2,43 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,56, 1,42, 1,21, 1,10 (4s, 12H), 0,88 (m, 9H), 0,51 (m, 6H).

Tömegspektrum 1146,4904, $C_{63}H_{75}NO_{17}Si + H$ kivánt
1146,488, 1146, 1116, 1103, 1038, 1010, 446,
418, 374, 284, 254, 151, 105, 91, 43 m/z.

VRK: $R_f = 0,22$ és $0,33$ a két izomerre (15 % etil-acetát/toluol).

48. példa

**N-Debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-12,13-izo-taxol
(52)**

646,5 mg (0,564 mmól) 7-trietil-szilil-12,13-izo-bakatin III-13-(4S,5R)-N-karbobenzil-oxi-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (51 a,b) 35 ml metanolban felvett oldatát jeges fürdőn $0-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtjük. Eközben $0,1\text{ mól/l}$ koncentrációjú, metanolos sósav oldatot állítunk elő, amelyhez lassan $0,46\text{ ml}$ acetil-kloridot adagolunk enyhén lehűtött 30 ml metanolhoz. A kapott oldatot egy részletben az 51 a,b oldatához adjuk. A kapott reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A kiindulási anyag elfogyását és az orto-észter intermedier megjelenését vékonyrétegkromatográfiásan (50 % aceton/hexán és 5 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) követjük. $1,5\text{ óra}$ elteltével $6,2\text{ ml}$ vizet adunk a kék oldathoz. A kevésbé poláros orto-észter intermediert további 1 óra alatt a kívánt végtermékké alakítjuk. A reakcióelegyet 200 ml etil-acetáttal hígítjuk, és 200 ml telített vizes nátrium-karbonát oldatot adunk hozzá. A szerves fázis mintegy fele térfogatát forgó vákuumbepárlóban eltávolítva elősegítjük az átalakulást. A fázisokat szétválasztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket ($0,589\text{ g}$)

15,2 cm szilikagélen 30 mm-es oszlopban 42,5 % etil-acetát/hexán (250 ml), 45 % etil-acetát/hexán (250 ml) és 50 % etil-acetát/hexán (250 ml) eleggyel eluálva flash kromatográfiásan tisztítjuk. 20 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 13-16. frakciókat egyesítjük, az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot aceton/hexán elegyben felvesszük. Az elegyet csökkentett nyomáson bepárolva 0,434 g (87 %) N-debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-12,13-izo-taxol kapunk fehér szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél) kiindulási anyag: $R_f = 0,53$ (52),

$R_f = 0,33$, orto-észter: $R_f = 0,39$ (40 % aceton/hexán).

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8,18$ (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,33-7,60 (m, 9H), 7,19 (m, 3H), 6,96 (m, 2H), 5,75 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 5,56 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz), 5,51 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 5,44 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,84 (dd, 2H, $J = 12,6$ Hz), 4,74 (s, 1H), 4,33-4,42 (m, 3H, H7), 3,67 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 3,47 (bs, 1H), 3,26 (bs, 1H), 2,94 (d, 1H, $J = 19,0$ Hz), 2,74 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,88 (d, 1H, $J = 19,0$ Hz), 1,62 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

49. példa

N-Debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-2'-trietyl-szilil-12,13-izo-taxol (53)

6,61 g (7,48 mmól) N-debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-12,13-izo-taxol (52) 60 ml frissen desztillált piridin-

ben felvett oldatát nitrogén atmoszférában és jeges vizes fürdőn 0 °C hőmérsékletre hűtjük. 3 perc alatt 5,0 ml (30,6 mmól) klór-trietil-szilánt csepegtetünk hozzá, amelynek során a hőmérsékletet 1 °C érték alatt tartjuk. Az adagolás befejezése után a hűtőfürdőt eltávolítjuk. A reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiásan követjük, amely szerint az átalakulás 1 óra elteltével teljes. Az elegyet 600 ml etil-acetáttal hígítjuk, majd félig telített réz-szulfát oldattal (kétszer 100 ml), telített réz-szulfát oldattal (kétszer 50 ml), vízzel (kétszer 100 ml), nátrium-hidrogén-karbonát oldattal (egyszer 100 ml) és sóoldattal (egyszer 100 ml) mossuk. A vizes fázisokat etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 8,23 g (az elméleti 7,47 g) ragacsos fehér szilárd anyagot kapunk. A nyersterméket 400 g 40-63 µm szilikagélen kromatografáljuk egy Michel-Miller oszlopban (47x450 mm). A mintát minimális mennyiségű etil-acetátban visszük fel, és 30 % etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. 50 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 25-45. frakció 6,45 g (86 %) N-debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-2'-trietil-szilil-12,13-izo-taxolt tartalmaz.

VRK (szilikagél) kiindulási anyag: $R_f = 0,27$,

termék: $R_f = 0,62$ (etil-acetát/hexán 1:1).

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8,17$ (d, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,55-6,97 (m, 15H), 5,82 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz), 5,56 (d, 1H, $J = 5,9$), 5,51 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 5,46 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,64 (d, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,69 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 3,49 (d,

1H, $J = 4,2$), 2,92 (d, 1H, $J = 18,5$ Hz), 2,76 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,63, 1,59, 1,26, 1,04 (4s, 12H), 0,74 (m, 9H), 0,35 (m, 6H).

50. példa

N-Debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-12,13-izo-taxol-7-O-triflát (54)

2,0 g N-debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-2'-triethyl-szilil-12,13-izo-taxol (53) 12,2 ml metilén-kloridban és 4,12 ml piridinben felvett oldatát 33 % metanol/víz/száraz jég fürdőn -30 °C hőmérsékletre hűtjük. 5 perc alatt 2,02 ml triflinsav-anhidridet adunk hozzá, amelynek során a hőmérsékletet -14 °C érték alatt tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A sárgás-narancssárgás oldatból 6 óránként mintát veszünk, etil-acetáttal hígítjuk, és telített vizes réz-szulfát oldattal elegyítjük. A szerves fázist vékonyréteg-kromatográfiásan (25 % etil-acetát/hexán) vizsgáljuk. 6 óra elteltével a kiindulási anyag csak nyomnyi mennyiségben mutatható ki. A reakcióelegyet 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, és 100 ml telített vizes réz-szulfát oldattal elegyítjük. A fázisokat szétválasztjuk, és a szerves fázist 100 ml telített vizes réz-szulfát oldattal és 100 ml vízzel mossuk. A vizet 25 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert forgó vákuumbepárlóban eltávolítjuk. A kapott olajat kevés

acetonban oldjuk, és hexánnal elegyítjük az oldat zavarosodásáig. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot nagy vákuumban szárítjuk. Így 2,20 g (97 %) N-debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-12,13-izo-taxol-7-O-triflátot (54) kapunk sárga szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél) kiindulási anyag: $R_f = 0,35$

triflát: $R_f = 0,57$ (50 % etil-acetát/hexán).

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8,16$ (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,48-7,29 (m, 5H), 7,17 (m, 3H), 6,96 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,83 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,86 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,99 (d, $J = 20,6$ Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,87 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,74 (t, $J = 7,8$ Hz, 9H), 0,33 (m, 6H).

51. példa

2'-Trietil-szilil-N-debenoil-N-benzil-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxol (55) és

2'-trietyl-szilil-N-debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxol (56)

1,02 g N-debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-12,13-izotaxol-7-O-triflát (54) 95 ml etilén-dikloridban felvett oldatát 35 g 40-63 μm szilikagélen (EM) kevertetjük 55-65 °C hőmérsékleten olajfürdőn 1,5 órán keresztül. Az elegy

aliquot részét szűrjük, és vékonyrétegkromatográfiásan (5 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) vizsgáljuk, amely szerint a reakció teljes. A reakcióelegyet közepes zsugorított üvegszűrőn szűrjük, és 600 ml acetonnal mossuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A nyerterméket (1,1 g) flash kromatográfiásan 15,2 cm szilikagélén 55 mm-es oszlopban flash kromatográfiásan tisztítjuk. Az eluálást 6 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (750 ml), 8 % (750 ml), 10 % (750 ml) és 12 % (750 ml) eleggyel végezzük, és 40 ml-es frakciókat gyűjtünk. Az egyesített frakciókat bepároljuk, a maradékot aceton/hexán elegyben felvesszük, és ismét bepároljuk. A 29-37. frakció 0,174 g (18 %) 2'-trietil-szilil-N-debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxolt (56) tartalmaz fehér szilárd anyag formájában. Az ^1H NMR spektrum adatai azonosak az 57. példában az 56. vegyületre megadott spektrummal.

A 41-64. frakció 0,659 g (67 %), 2'-trietil-szilil-N-debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxolt (55) tartalmaz.

VRK (szilikagél) kiindulási anyag: $R_f = 0,63$ (55) ciklopropán-származék, $R_f = 0,35$ (56) olefin-származék $R_f = 0,43$ (25 % etil-acetát/hexán).

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8,21$ (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,54-7,18 (m, 11H), 6,93 (m, 2H), 5,82 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 6,5$, 1H), 5,51 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 1,97$ Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,63 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,96 (d, $J = 18,6$ Hz, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,47 (dt,

$J = 16,0$), 4,05 (Hz, 1H), 2,17 (m, 4H, H_7), 2,11 (d, 1H), 1,97 (d, $J = 18,9$ Hz), 1,73 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,73 (t, $J = 7,9$ Hz, 9H), 0,34 (m, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 203,7, 170,1, 169,7, 168,8, 167,1, 155,6, 141,5, 138,7, 136,1, 133,6, 130,5, 129,2, 128,7, 128,6, 128,3, 127,9, 127,4, 126,4, 122,5, 85,1, 80,5, 78,9, 78,7, 78,3, 75,6, 75,2, 66,8, 57,4, 54,9, 39,7, 36,6, 33,1, 32,3, 30,3, 29,7, 29,4, 25,9, 22,4, 21,3, 20,9, 14,1, 13,0, 6,5, 4,1$.

52. példa

2'-Trietil-szilil-N-debenzoil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxol (57)

27548-PJD-152

0,96 g ammónium-formiátot és 0,44 g 10 % Pd/C katalizátort adunk 1,343 g 2'-trietil-szilil-N-debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxol (55) 15 ml metanolban és 12 ml tetrahidrofuránban felvett oldatához. Az elegyet 10 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 0 °C hőmérsékletre hűtjük. A reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiásan (50 % etil-acetát/hexán) ellenőrizzük, amely szerint az átalakulás két óra után teljes. Az elegyet ezután celiten szűrjük, és 150 ml etil-acetáttal mossuk. A szűrletet 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-klorid oldattal

mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a szilárd anyagot nagy vákuumban szárítjuk. Így 1,114 g 2'-trietil-szilil-N-debenzoil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxol ka-punk.

VRK (szilikagél) kiindulási anyag: $R_f = 0,64$,

(57) amin-származék $R_f = 0,42$ (50 % etil-acetát/hexán).

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8,09$ (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 5,59 (d, $J = 6,65$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 1,91$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,30 (d, $J = 5,4$, 1H), 4,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,53-2,39 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 9H), 0,56 (m, 6H).

53. példa

2'-Trietil-szilil-N-debenzoil-N-(t-butil)-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxol (58)

0,438 g 2'-trietil-szilil-N-debenzoil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxol (57), 88 μl trietilamin és 0,125 g di-terc-butyl-dikarbonát 10 ml tetrahidrofuranban felvett oldatát egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kever-tjük. A reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiásan (50 % etil-acetát/hexán) követjük. Az elegyet 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, és a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és nátrium-klorid oldattal

mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a nyersterméket nagy vákuumban szárítjuk. Így 0,495 g 2'-trietil-szilil-N-debenzoil-N-(t-butil)-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxolt kapunk.

VRK (szilikagél) kiindulási anyag: $R_f = 0,45$, (58):

$R_f = 0,66$ (50 % etil-acetát/hexán).

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8,18$ (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,59-7,24 (m, 8H), 5,62 (d, $J = 6,8$, 1H), 5,55 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,93 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,47 (dt, $J = 4,3$ és 16,0 Hz, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,00 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,74 (t, $J = 3,4$, 9H), 0,34 (m, 6H).

54. példa

N-Debenzoil-N-(t-butil)-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxol (17)

0,49 g 2'-trietil-szilil-N-debenzoil-N-(t-butil)-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxol (58) 2,45 ml CH_3CN -ben felvett oldatához 1,47 ml $\text{Et}_3\text{N}(\text{HF})_3$ reagenst adunk, és szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiásan (50 % etil-acetát/hexán) követjük, amely szerint az átalakulás 30 perc után teljes. A reakcióelegyet 100 ml etil-acetáttal hígítjuk,

és a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a szilárd anyagot nagy vákuumban szárítjuk (0,422 g). A nyersterméket 15,2 cm szilikagélen 30 mm-es oszlopban 42,5 % etil-acetát/hexán (300 ml), 45 % (200 ml) és 50 % (200 ml) eleggyel eluálva flash kromatográfiásan tisztítjuk. 20 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 9-14. frakció 0,308 g (71 %) N-debenzoil-N-(t-butil)-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxolt tartalmaz.

VRK (szilikagél) kiindulási anyag: $R_f = 0,70$,

(17): $R_f = 0,47$ (50 % etil-acetát/hexán).

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8,19$ (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,61-7,29 (m, 8H), 5,62 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,42 (m, 2H), 5,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 8,6$, 1H), 3,87 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,96 (d, $J = 19,1$ Hz, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,45 (dt, $J = 4,3$ és $16,1$ Hz, 1H), 2,17 (m, 5H), 2,10 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 1,69 (m, 4H), 1,58 (s, 3H), 1,33 (m, 4H), 1,13 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 203,5$, 171,0, 170,1, 169,7, 167,3, 155,0, 141,8, 138,8, 133,6, 130,4, 129,1, 128,8, 128,7, 128,0, 126,5, 122,6, 85,2, 80,4, 80,0, 78,9, 78,6, 78,4, 75,7, 73,7, 55,6, 55,0, 39,8, 36,7, 32,9, 32,4, 30,1, 29,0, 28,0, 25,8, 22,4, 21,1, 20,9, 14,2, 12,9.

Tömegspektrum 832,3538 ($C_{45}H_{53}NO_{14} + H$ kivánt
832,3544), 986, 832, 776, 758, 732, 551, 387,
180, 105, 77, 57, 43 m/z.

55. példa

**2'-Trietil-szilil-N-debenzoil-N-(t-butil)-amino-kar-
bonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxol (59)**

(({2aR-[2a α ,4 β ,4a β ,6 β ,7 α ,9,(aR*, β S*),11 α ,12 α ,
12a α ,12b α]}- β [(t-butil)-amino-karbonil-amino]- α -
-trietyl-szilil-oxi-benzol-propánsav-6,12b-bisz(acetil-
-oxi)-12-(benzoil-oxi)-2a,3,4,4a,5,6,7,10,11,12,12a,
12b-dodekahidro-11-hidroxi-8,13,13-trimetil-5-oxo-
-4,4a,7,11-biszmetano-1H-ciklodeka[3,4]benz[1,2-b]-
-oxet-9-il-észter))

1,11 g nyers 2'-trietyl-szilil-N-debenzoil-7-dezoxi-
-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxol (57) és 0,6 ml (5,25 mmól)
t-butil-izocianát 15 ml THF és 18 μ l Et₃N elegyében fel-
vett oldatát egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten
kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávo-
lítjuk, és a maradékot nagy vákuumban szárítjuk. Így
1,2225 g 2'-trietyl-szilil-N-debenzoil-N-(t-butil)-amino-
-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxolt (59)
kapunk.

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 8,18 (d, 2H, J = 6,8 Hz),
7,57 (t, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (m,
3H), 5,64 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5,56 (d, 1H, J = 9,3
Hz), 5,23 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 5,18 (d, 1H, J = 9,2
Hz), 4,82 (s, 1H), 4,60 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 4,42
(d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,12 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 3,90

(d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 2,95 (d, 1H, $J = 19,5$ Hz),
2,76 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,44 (dt, 1H, $J = 16,2$
Hz), 2,17 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,11 (d, 1H, $J =$
16,0 Hz), 1,34 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,00 (s, 9H),
0,74 (t, 9H), 0,30 (m, 6H).

56. példa

**N-Debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi-
-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxol (36)**

(({2aR-[2a α ,4 β ,4a β ,6 β ,7 α ,9,(aR*, β S*),11 α ,12 α ,
12a α ,12b α]}- β -(t-butil)-amino-karbonil-amino]- α -
-hidroxibenzol-propánsav-6,12b-bisz(acetil-
-oxi)-12-(benzoil-oxi)-2a,3,4,4a,5,6,7,10,11,12,12a,
12b-dodekahidro-11-hidrox-8,13,13-trimetil-5-oxo-
-4,4a,7,11-biszetano-1H-ciklodeka[3,4]benz[1,2-b]-
-oxet-9-il-észter))

A 17. példában leírt módon 1,225 g 2'-trietil-szilil-N-
-debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -
-metano-12,13-izotaxol (59) és 3,66 ml trietil-amin-tri-
hidro-fluorid 6 ml CH₃CN-ben 0 °C hőmérsékleten felvett
oldatát 1 órán keresztül kevertetve hagyjuk szobahőmér-
sékletre melegedni. Feldolgozás és szilikagélen végzett
flash kromatográfiás tisztítás után 0,919 g (1,10 mmól, 81
%) N-debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi-
-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxolt (36) kapunk.

¹H NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 8,17$ (d, 2H, $J = 7,0$ Hz),
7,59 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,50 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz),
7,36 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 5,62 (d, 1H, $J = 6,5$
Hz), 5,48 (dd, 1H, $J = 2,7, 9,2$ Hz), 5,26 (d, 1H, J

= 9,2 Hz), 5,20 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 4,77 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,09 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 3,85 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 2,91 (d, 1H, $J = 19,0$ Hz), 2,72 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,40 (dt, 1H, $J = 16,1$ Hz), 2,16 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,07 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 1,71 (t, 1H, $J = 6,1$ Hz), 1,54 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 203,6, 171,0, 170,4, 169,8, 167,3, 156,2, 141,8, 139,2, 133,6, 130,4, 129,0, 128,78, 128,76, 127,8, 126,6, 122,4, 85,2, 80,5, 78,9, 78,4, 78,3, 75,7, 74,4, 55,2, 55,0, 50,4, 39,7, 36,7, 32,8, 32,5, 30,1, 29,2, 28,8, 25,8, 22,4, 21,1, 20,9, 14,2, 12,8$.

Tömegspektrum (FAB), talált: 831,3701 ($\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{13}$ + H kivánt 831,37.04), 732, 263, 235, 205, 179, 136, 119, 106, 105, 57 m/z.

57. példa

2'-Trietil-szilil-N-debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxol (56)

2,348 g N-debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-12,13-izotaxol-7-O-triflát (54) és 3,11 ml DBU 180 ml toluolban felvett oldatát 60 °C hőmérsékletű olajfürdőn melegítjük 4 órán keresztül. A reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiásan (5 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) követjük, amely szerint kiindulási anyag csak nyomnyi mennyiségben mutatható ki. A reakcióelegyet 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, és a

szerves fázist telített vizes réz-szulfát oldattal, vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A nyersterméket (2,07 g) 15,2 cm szilikagélen 55 mm-es oszlopban 4 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1000 ml), 5 % (1000 ml), 6 % (1000 ml), 8 % (1000 ml) és 15 % (1000 ml) eleggyel eluálva flash kromatográfiásan tisztítjuk. 40 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 27-74. frakció 1,43 g (68 %) 2'-triethyl-szilil-N-debenzoil-benzil-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxolt (56) tartalmaz fehér szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél) kiindulási anyag: $R_f = 0.64$,

(56) olefin: $R_f = 0.47$, (55) ciklopropán: $R_f = 0.36$

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8.21$ (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.41-7.26 (m, 6H), 7.19-7.13 (m, 2H), 6.09 (dd, $J = 5.3$ és 9.9 Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 9.8$, 1H), 5.72 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 10.3$, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.12 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 12.4$, 1H), 4.64 (d, $J = 1.8$, 1H), 4.52 (d, $J = 8.4$, 1H), 4.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.90 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.73 (t, $J = 8.0$, 9H), 0.35 (m, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 207.7$, 169.9, 169.6, 168.8, 166.7, 155.7, 142.2, 138.8, 138.6, 136.1,

133,7, 130,3, 129,2, 128,7, 128,6, 128,4, 127,9,
127,9, 127,4, 126,4, 125,6, 122,1, 81,2, 80,8,
79,1, 77, 75,0, 73,7, 55,8, 57,3, 56,0, 54,1, 39,6,
36,5, 32,6, 29,9, 23,3, 21,0, 20,8, 18,5, 14,1, 6,4,
4,1.

A 82-90. frakció 0,14 g (7 %) 2'-trietil-szilil-N-debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izotaxolt (55) tartalmaz, amelynek ¹H NMR spektruma azonos az 51. példában megadott spektrummal.

58. példa

2'-Trietil-szilil-N-debenzoil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxol (60)

(({2aR-[2a α ,4a β ,6 β ,7 α ,9,(aR*, β S*),11 α ,12 α ,12a α ,12b α]}- β -amino- α -trietil-szilil-oxi-benzol-propánsav-6,12b-bisz(acetil-oxi)-12-(benzoil-oxi)-2a,4a,5,6,7,10,11,12,12a,12b -dekahidro-11-hidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano-1H-ciklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-il-észter))

Az 57. példában leírt módon 1,721 g (1,75 mmól) 2'-trietil-szilil-N-debenzoil-N-benzil-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxol (56) és 1,07 g (16,97 mmól) ammónium-formiát 23 ml metanolban és 12,6 ml tetrahidrofuranban felvett oldatát 10 palládium/szén katalizátor jelenlétében 10 percen keresztül szobahőmérsékleten, majd 1 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten kevertetjük. Feldolgozás után 1,47 g 2'-trietil-szilil-N-debenzoil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxolt (60) kapunk.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8,11$ (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,67 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,54 (t, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 6,05 (m, 2H), 5,68 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 5,13 (s, 1H), 5,10 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 4,51 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 4,32 (m, 3H), 3,62 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz), 2,71 (s, 1H), 2,45 (d, 1H, $J = 17,9$ Hz), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,83 (d, 1H, $J = 17,9$ Hz), 1,69 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,91 (t, 9H), 0,56 (m, 6H).

59. példa

2'-Trietil-szilil-N-debenzoil-N-(t-butil)-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxol (61)

(({2aR-[2a α ,4a β ,6 β ,7 α ,9,(aR*, β S*),11 α ,12 α ,12a α ,12b α]}- β -[(t-butil)-oxi-karbonil-amino]- α -hidroxibenzol-propánsav-6,12b-bisz(acetil-oxi)-12-(benzoil-oxi)-2a,4a,5,6,7,10,11,12,12a,12b-dekahidro-11-hidrox-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano-1H-ciklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-il-észter))

Az 58. példában leírt módon 0,515 g nyers 2'-trietil-szilil-N-debenzoil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxol (60) és 0,147 g (0,675 mmól) di-t-butil-dikarbonát (BOC anhidrid) 12 ml THF és 0,10 ml Et_3N elegyében felvett oldatát egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. További 0,013 g (0,059 mmól) di-t-butil-karbonátot adunk hozzá, és további 2 órán keresztül kevertetjük. Feldolgozás után 0,546 g 2'-trietil-szilil-N-debenzoil-N-(t-butil)-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxolt (61) kapunk.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8,17$ (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,58 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,49 (t, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 6,10 (dd, 1H, $J = 5,2, 9,9$ Hz), 6,04 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz), 5,73 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz), 5,55 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 5,44 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 5,19 (s, 1H), 5,14 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 4,62 (s, 1H), 4,55 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,35 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 3,69 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 2,94 (d, 1H, $J = 18,8$ Hz), 2,77 (q, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (d, 1H, $J = 10,9$ Hz), 1,76 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,16 (s, 9H), 1,05 (s, 3H), 0,74 (t, 9H), 0,37 (m, 6H).

60. példa

N-Debenzoil-N-(t-butil)-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxol (18)

(({2aR-[2a α , 4a β , 6 β , 7 α , 9, (aR*, β S*)], 11 α , 12 α , 12a α , 12b α]}- β -[(t-butil)-oxi-karbonil-amino]- α -hidroxi-benzol-propánsav-6,12b-bisz(acetil-oxi)-12-(benzoil-oxi)-2a, 4a, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 12a, 12b-dekahidro-11-hidroxi-4a, 8, 13, 13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano-1H-ciklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-il-észter))

A 17. példában leírt módon 0,546 g 2'-trietil-szilil-N-debenzoil-N-(t-butil)-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxol és 1,64 ml trietil-amin-trihidro-fluorid 2,7 ml CH_3CN -ben felvett oldatát 1 órán keresztül 0-25 °C hőmérsékleten kevertetjük. Feldolgozás és szilikagélen végzett flash kromatográfiás tisztítás után 0,445 g (0,547

mmól, 87 %) N-debenzoil-N-(t-butil)-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxolt (18) kapunk.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): δ = 8,18 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 7, Hz), 7,50 (t, 2H), 7,35 (m, 5H), 6,09 (dd, 1H, J = 5,1, 9,9 Hz), 6,04 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 5,73 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 5,40 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 5,13 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 4,70 (s, 1H), 4,55 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,68 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 2,97 (d, 1H, J = 18,9 Hz), 2,74 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 1,75 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,05 (s, 3H).

Tömegspektrum (FAB), talált 832,3538 ($\text{C}_{45}\text{H}_{53}\text{NO}_{14}$ + H kivánt 832,3544), 776, 732, 180, 150, 105, 57 m/z.

61. példa

2'-Trietil-szilil-N-debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -1,13-izotaxol (62)

(({2aR-[2a α ,4a β ,6 β ,7 α ,9,(aR*, β S*),11 α ,12 α ,12a α ,12b α]}- β -(t-butil)-amino-karbonil-amino]- α -trietil-szilil-oxi-benzol-propánsav-6,12b-bisz(acetil-oxi)-12-(benzoil-oxi)-2a,4a,5,6,7,10,11,12,12a,12b-dekahidro-11-hidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano-1H-ciklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-il-észter))

Az 59. példában leírt módon 0,956 g 2'-trietil-szilil-N-debenzoil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxol (60) és 0,52 ml (4,52 mmól) t-butil-izocianát 19 ml THF és 16 μl Et_3N

elegyében jégfürdőn felvett oldatát hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Feldolgozás után 1,027 g 2'-tri-
etil-szilil-N-debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dez-
oxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxolt (62) kapunk.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8,17$ (d, 2H, $J = 7,0$ Hz),
7,59 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,50 (t, 2H), 7,35 (m,
2H), 7,26 (m, 3H), 6,08 (m, 2H), 5,73 (d, 1H, $J =$
5,4 Hz), 5,51 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 5,18 (m, 3H),
4,60 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 4,55 (d, 1H), 4,37 (d,
1H, $J = 8,3$ Hz), 3,70 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz), 2,95 (d,
1H, $J = 19,0$ Hz), 2,76 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,19
(s, 3H), 2,11 (d, 1H, $J = 20,5$ Hz), 1,76 (s, 3H),
1,55 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,07 (s, 9H), 1,06 (s,
3H), 0,73 (t, 9H), 0,30 (m, 6H).

62. példa

**N-Debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi-
- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxol (38)**

((({2aR-[2a α , 4a β , 6 β , 7 α , 9, (aR*, β S*), 11 α , 12 α ,
12a α , 12b α]}- β -[(t-butil)-amino-karbonil-amino]- α -
-hidroxi-benzol-propánsav-6,12b-bisz(acetil-oxi)-
-12-(benzoil-oxi)-2a, 4a, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 12a, 12b-
-dekahidro-11-hidroxi-4a, 8, 13, 13-tetrametil-5-oxo-
-7,11-metano-1H-ciklodeka[3,4]benz[1,2-b]-
-oxet-9-il-észter))

A 17. példában leírt módon 1,02 g nyers 2'-tri-
etil-szilil-N-debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi-

- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxol (62) és $\text{Et}_3\text{N}(\text{HF})_3$ 5 ml CH_3CN -ben 0 °C hőmérsékleten felvett oldatát 1 óra alatt és kevertetés közben hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Feldolgozás és szilikagélen végzett flash kromatográfiás tisztítás után 0,842 g (1,01 mmól, (56)-ra számolva 91 %) N-debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izotaxolt (38) kapunk.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): δ = 8,16 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,60 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,50 (t, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 6,05 (m, 2H), 5,71 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 5,46 (dd, 1H, J = 2,5, 9,1 Hz), 5,39 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 5,12 (m, 2H), 4,69 (dd, 1H, J = 2,5, 5,1 Hz), 4,53 (d, 1H), 4,33 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,77 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,65 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 2,92 (d, 1H, J = 18,7 Hz), 2,71 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (d, 1H, J = 18,3 Hz), 1,74 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,04 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , TMS): δ = 206,7, 172,0, 171,3, 170,7, 166,6, 156,5, 143,3, 138,9, 133,7, 130,2, 128,9, 128,8, 127,9, 126,7, 121,7, 84,5, 81,1, 77,7, 77,6, 77,2, 74,7, 73,5, 71,7, 57,9, 55,7, 50,5, 39,5, 38,7, 35,3, 32,9, 29,8, 29,3, 23,2, 21,0, 19,8, 14,4, 9,1.

Tömegspektrum (FAB), talált: 831,3710 ($\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{13}$ kívánt 831,3714), 732, 263, 253, 205, 136, 106, 105, 57 m/z.

63. példa

(O-Metoxi-metil)-13-(N-Cbz-2'-TES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (63)

A 45. példában leírt módon 13-(N-Cbz-2-TES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-ból (53) és klór-metil-etil-éter helyett klór-metil-metil-éterből (O-metoxi-metil)-13-(N-Cbz-2'-OTES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (63) kapunk.

64. példa

7-(O-Metoxi-metil)-13-(N-Cbz-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (64)

A 43. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy 7-(O-metoxi-metil)-13-(N-BOC-2'-TES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III helyett (O-metoxi-metil)-13-(N-Cbz-2'-TES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (63) alkalmazunk. Így 7-(O-metoxi-metil)-13-(N-Cbz-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (64) kapunk.

65. példa

7-(O-Metoxi-metil)-13-(β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (65)

450 mg (0,485 mmól) 7-(O-metoxi-metil)-13-(N-Cbz-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (64) 7,5 ml metanolban és 5 ml száraz tetrahidrofuránban felvett elegyét szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. Az oldathoz 2,25 mg ammónium-formiátot és 125 mg 10 % Pd/C katalizátort adunk. Az elegyet 10 per-

cen keresztül szobahőmérsékleten reagáltatjuk, majd jég-fürdön lehütjük, és a reakciót HPLC eljárással követjük. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 55 percen keresztül reagáltatva az átalakulás teljes. A katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet etil-acetáttal hígítjuk. A szerves oldatot 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát/toluol elegyből kétszer bepárolva 7-(O-metoxi-metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (65) kapunk.

VRK (szilikagél): R_f = eredeti (etil-acetát/hexán 40:60).

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,09 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,76-3,83 (d, 1H), 3,93-4,05 (dd, 1H), 4,20-4,40 (m, 4H), 4,45-4,54 (d, 1H), 4,62-4,72 (d, 1H), 4,80-4,90 (dd, 1H), 5,44-5,53 (d, 1H), 5,73 (s, 1H), 7,26-7,40 (m, 5H), 7,45-7,55 (t, 2H), 7,57-7,67 (t, 1H), 7,99-8,09 (d, 2H).

66. példa

7-(O-Metoxi-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (66)

0,194 mmól 7-(O-metoxi-metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (65) 1 ml száraz tetrahidrofuranban felvett elegyét szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. Az oldathoz 43 mg (0,197 mmól) di-terc-butyl-dikarbonát 0,4 ml száraz tetrahidrofuranban felvett elegyét, majd 0,26 ml trietilamint adunk. A

reakciót HPLC eljárással követjük. 3,5 óra elteltével további 5 ml di-terc-butyl-dikarbonátot adagolunk. 5,5 óra elteltével az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a nyers-terméket E. Merck típusú B méretű előre csomagolt szilikagél oszlopon etil-acetát/hexán 50:50 eleggyel eluálva HPLC eljárással tisztítjuk. 5 ml-es frakciókat gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A tiszta terméket tartalmazó 39-46. frakciókat egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. Így 7-(O-metoxi-metil)-13-(N-Boc-β-fenil-izoserinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (66) kapunk fehér szilárd anyag formájában (71 % kitermelés).

VRK (szilikagél): R_f = 0,69 (etil-acetát/hexán 60:40).

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,11 (s, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,27 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,87-2,15 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,76-2,94 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,42-3,50 (d, 1H), 3,82-3,89 (d, 1H), 3,98-4,10 (dd, 1H), 4,24-4,33 (d, 1H), 4,36-4,44 (d, 1H), 4,46-4,54 (d, 1H), 4,63-4,73 (d+s, 2H), 4,85-4,93 (dd, 1H), 5,34-5,45 (d, 1H), 5,50-5,59 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 7,27-7,43 (m, 5H), 7,43-7,53 (t, 2H), 7,54-7,63 (t, 1H), 8,04-8,16 (d, 2H).

67. példa

7-(O-Metoxi-metil)-13-(N-t-butyl-amino-karbonil-β-fenil-izoserinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (67)

0,485 mmól 7-(O-metoxi-metil)-13-(β-fenil-izoserinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (65) 5 ml száraz tetrahidrofuranban felvett elegyét 0 °C hőmérsékleten és nitrogén at-

moszférában kevertetjük. Az oldathoz 75 ml terc-butil-izocianátot adunk, majd 5 perc elteltével hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakció lefutását HPLC eljárással követjük, és az elegyet egy éjszakán keresztül állni hagyjuk. 18 óra elteltével az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A nyersterméket szilikagélen etil-acetát/hexán 50:50-60:40 gradienssel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. 15 ml-es frakciókat gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A tiszta terméket tartalmazó 44-66. frakciókat egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. Így 7-(O-metoxi-metil)-13-(N-t-butil-amino-karbonil- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (67) kapunk fehér szilárd anyag formájában (85 % kitermelés).

VRK (szilikagél): $R_f = 0,33$ (etil-acetát/hexán 50:50).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS): $\delta = 1,11$ (s, 3H), 1,14 (s, 9H), 1,25 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,88-2,15 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,77-2,93 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,70-3,76 (d, 1H), 3,83-3,90 (d, 1H), 3,97-4,06 (dd, 1H), 4,24-4,32 (d, 1H), 4,36-4,44 (d, 1H), 4,44-4,54 (d+s, 2H), 4,65-4,73 (d+s, 2H), 4,86-4,94 (dd, 1H), 5,19-5,26 (d, 1H), 5,44-5,51 (dd, 1H), 5,51-5,56 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 7,27-7,43 (m, 5H), 7,44-7,55 (t, 2H), 7,55-7,63 (t, 1H), 8,07-8,14 (d, 2H).

68. példa

7-(O-Etoxi-metil)-13-(N-Cbz-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (68)

A 42. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 13-(N-Boc-2'-TES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (46) helyett 13-(N-Cbz-2'-TES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (53) alkalmazunk. Így 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-Cbz-2'-TES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (68) kapunk.

69. példa

7-(O-Etoxi-metil)-13-(N-Cbz-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (69)

A 43. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-Boc-2'-TES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (47) helyett 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-Cbz-2'-TES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (68) alkalmazunk. Így 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-Cbz-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (69) kapunk.

70. példa

7-(O-Etoxi-metil)-13-(β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (70)

99 mg (0,105 mmól) 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-Cbz-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (69) 2 ml metanolban és 1 ml száraz tetrahidrofuránban felvett elegyét szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. Az oldathoz 50 mg ammónium-formiátot és 30 mg 10 % Pd/C katalizátort adunk. Az elegyet 10 percen keresztül szobahőmérsékleten hagyjuk, majd jégfürdőn lehűtjük. A

reakció lefutását HPLC eljárással követjük. Összesen 35 perc reakcióidő után a katalizátort kiszűrjük. Az elegyet etil-acetáttal hígítjuk, 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát/toluol elegyből kétszer bepárolva 7-(O-etoxi-metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (70) kapunk.

HPLC (versapack C₁₈, 229 nm, 1 ml/perc, víz/acetonitril/TFA 25:75:0,2) retenciós idő = 3,80 perc.

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1.07-1,18 (t+s, 6H), 1,26 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,34-2,00 (m, 1H), 2,00-2,15 (d, 1H), 2.17 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,80-2,94 (m, 1H), 3,26-3.40 (m, 1H), 3,59-3,70 (m, 1H), 3,79-3,86 (d, 1H), 3,94-4,07 (dd, 1H), 4,22-4,44 (m, 3H), 4,56-4,64 (d, 1H), 4,64-4,74 (d, 1H), 4,83-4,94 (d, 1H), 5,44-5,54 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 7,23-7,47 (m, 5H), 7,47-7,59 (t, 2H), 7,59-7,70 (t, 1H), 8,00-8.10 (d, 2H).

71. példa

7-(O-Etoxi-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (41)

0,531 mmól 7-(O-etoxi-metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (70) 3 ml száraz tetrahidrofuránban felvett elegyét szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. Az oldathoz 116 mg di-terc-butil-dikarbonát 1 ml száraz tetrahidrofuránban felvett elegyét, majd 0,076 ml trietil-amint adunk. A reakció lefutását HPLC eljárással követjük. 2 óra elteltével további 15

mg di-terc-butyl-dikarbonátot adunk az elegyhez. 4,5 óra elteltével az elegyhez 0,05 ml metanolt adunk, az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot metilén-klorid/hexán eleggyel kétszer bepároljuk. A nyersterméket E. Merck típusú B méretű előre csomagolt szilikagél oszlopon acetone/hexán 30:70 eleggyel eluálva HPLC eljárással tisztítjuk. 15 ml-es frakciókat gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A tiszta terméket tartalmazó 18-22. frakciókat egyesítve és vákuumban bepárolva 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-Boc-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (41) kapunk fehér szilárd anyag formájában (82 %).

VRK (szilikagél) R_f = 0,33 (acetone/hexán 30:70).

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,09-1,17 (t, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,27 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,90-2,02 (t, 1H), 2,02-2,14 (d, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,80-2,98 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,62-3,73 (m, 1H), 3,84-3,90 (d, 1H), 4,00-4,10 (dd, 1H), 4,26-4,34 (d, 1H), 4,38-4,45 (d, 1H), 4,57-4,64 (d, 1H), 4,65-4,74 (m, 2H), 4,87-4,95 (d, 1H), 5,35-5,49 (m, 2H), 5,50-5,57 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 7,30-7,44 (m, 5H), 7,44-7,53 (t, 2H), 7,55-7,64 (t, 1H), 8,07-8,18 (d, 2H).

72. példa

7-(O-Etoxi-metil)-13-(N-t-butyl-amino-karbonil-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (43)

0,105 mmól 7-(O-etoxi-metil)-13-(β-fenil-izoszerinil)-

$\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (70) 1 ml száraz tetrahydrofuránban felvett elegyét 0 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük, és az oldathoz 20 µl terc-butil-izocianátot adunk. 5 perc elteltével az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakció lefutását HPLC eljárással követjük. 50 perc elteltével az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen aceton/hexán 30:70 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. 7 ml-es frakciókat gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A tiszta terméket tartalmazó 50-67. frakciókat egyesítve és vákuumban bepárolva 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-t-butil-amino-karbonil-β-fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (43) kapunk fehér szilárd anyag formájában (74 %).

VRK (szilikagél): $R_f = 0,22$ (aceton/hexán 30:70).

¹H NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 1,04$ - $1,18$ (m, 15H), $1,23$ (s, 3H), $1,57$ (s, 3H), $1,67$ (s, 3H), $1,86$ - $2,00$ (t, 1H), $2,00$ - $2,13$ (d, 1H), $2,15$ (s, 3H), $2,53$ (s, 3H), $2,58$ (s, 1H), $2,73$ - $2,93$ (m, 2H), $3,26$ - $3,39$ (m, 1H), $3,58$ - $3,70$ (m, 1H), $3,82$ - $3,89$ (d, 1H), $3,96$ - $4,05$ (dd, 1H), $4,21$ - $4,30$ (d, 1H), $4,34$ - $4,43$ (d, 1H), $4,55$ - $4,64$ (d, 1H), $4,64$ - $4,73$ (m, 2H), $4,84$ - $4,94$ (d, 1H), $5,37$ - $5,53$ (m, 3H), $5,74$ (s, 1H), $7,25$ - $7,40$ (m, 5H), $7,43$ - $7,53$ (t, 2H), $7,54$ - $7,63$ (t, 1H), $8,04$ - $8,12$ (d, 2H).

73. példa

7-(O-Metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimet-

**oxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter
(71a,b)**

100 mg (0,10 mmól) $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (33a,b) 1 ml acetonitrilben kevertetünk 0 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában. Az oldathoz 0,060 ml dimetil-szulfidot fecskendezünk, és 5 perces időközökben négyszer 25 mg benzoil-peroxidot adunk hozzá. 30 perc elteltével az anyagok feloldódnak, és 2 óra elteltével a reakció VRK vizsgálat szerint teljes. Az elegyet etil-acetát és 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megosztjuk. Elválasztás után a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 10 g szilikagélen etil-acetát/hexán 40:60 és 50:50 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. 4 ml-es frakciókat gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A tiszta terméket tartalmazó 19-40. frakciókat egyesítve és vákuumban bepárolva 72 mg (68 %) 7-(O-metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (71a,b) kapunk fehér szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél): $R_f = 0,47$ (etil-acetát/hexán 50:50).

¹H NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 1,06$ (s, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,22 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,78-3,85 (s, 3H + m, 1H), 4,00-4,13 (dd, 1H), 4,13-4,24 (d, 1H), 4,26-4,36 (d, 1H), 4,42-4,52 (d, 1H), 4,52-4,61 (d, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,78-4,86

(d, 1H), 4,99 (s, 1H), 5,42-5,50 (d, 1H), 5,56-5,63 (d, 1H), 5,81 (s, 1H), 6,33-6,42 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,03-7,13 (d, 1H), 7,23-7,49 (m, 6H), 7,49-7,58 (t, 1H), 7,93-8,03 (d, 2H).

74. példa

7-(O-Metil-tio-metil)-13-(N-t-butil-amino-karbonil- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (72)

72 mg (0,068 mmól) 7-(O-metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (71a,b) 5 ml ecetsav/víz 80:20 elegyben szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetünk. VRK vizsgálat szerint a reakció 5 óra elteltével teljes. A reakcióelegyet fagyasztva szárítjuk, és a maradékot 13 g szilikagélen etil-acetát/hexán 50:50 eleggyel eluálva kromatografáljuk. 4 ml-es frakciókat gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A 11-24. frakció 57 mg (92 %) 7-(O-metil-tio-metil)-13-(N-t-butil-amino-karbonil- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (72) tartalmaz fehér szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél): $R_f = 0,39$ (etil-acetát/hexán 50:50).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS): $\delta = 1,03$ (s, 3H), 1,06 (s, 9H), 1,17 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,73-1,87 (t, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,77-3,85 (d, 1H), 4,00-4,10 (dd, 1H), 4,16-4,24 (d, 1H), 4,29-4,36 (d, 1H), 4,41-4,49 (d, 1H), 4,49-4,56 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,80-4,88 (d, 1H), 5,31-5,41 (s+t, 2H), 5,41-5,48

(d, 1H), 5,80 (s, 1H), 7,20-7,34 (m, 5H), 7,37-7,47 (t, 2H), 7,47-7,56 (t, 1H), 7,99-8,06 (d, 2H).

Tömegspektrum (FAB, m/z) (M+H)⁺ mért 909,3840, elméletileg C₄₇H₆₁O₁₄N₂S₁ elemanalizisre 909,3843, 861, 847, 831, 263, 235, 205, 136, 119, 105, 61, 57.

75. példa

7-(O-Metil)-13-(N-t-butyl-amino-karbonil-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (73)

8 ml Raney-nikkelt 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel és etanollal mosunk, és 0 °C hőmérsékleten nitrogén atmoszférában kevertetjük. Ehhez fecskendővel 100 mg (0,11 mmól) 7-(O-metil-tio-metil)-13-(N-t-butyl-amino-karbonil-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin II (72) 10 ml abszolút etanolban felvett elegyét adjuk. A hőmérsékletet a reakció ideje és az ezt követő mosás (lásd később) alatt 0 °C hőmérsékleten tartjuk. A reakciót vékonyrétegkromatográfiásan követjük, amely szerint az átalakulás 4 óra elteltével teljes. A Raney nikkelt hagyjuk leülepedni, és a felső folyékony fázist leöntjük. A maradék Raney-nikkelt 40 ml tetrahidrofuránnal kezeljük, és 2 percen keresztül kevertetjük. A Raney nikkelt leülepítjük, és a folyadékot a fent leírt módon eltávolítjuk. Ezt a mosást kilenc alkalommal ismételjük. A mosófolyadékokat egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. A maradék 65 mg szilárd anyagot 10 g szilikagélen 100 ml etil-acetát/hexán 50:50 és 200 ml etil-acetát/hexán 60:40 eleggyel eluálva kromatografáljuk. 3 ml-es frakciókat

gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A 13-18. frakció feltárt kiindulási anyagot tartalmaz. A 19-28. frakció 43 mg (43 %) 7-(O-metil)-13-(N-t-butyl-amino-karbonil- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (73) tartalmaz fehér szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél): $R_f = 0,33$ (etil-acetát/hexán 50:50).

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 1,03$ (s, 3H), 1,06 (s, 9H), 1,17 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,90-2,05 (d, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,68-2,83 (d, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,69-3,82 (m, 2H), 4,14-4,24 (d, 1H), 4,27-4,36 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,80-4,91 (d, 1H), 5,25-5,43 (t, 2H), 5,43-5,49 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 7,16-7,35 (m, 5H), 7,35-7,46 (t, 2H), 7,46-7,57 (t, 1H), 7,96-8,07 (d, 2H).

Tömegspektrum (FAB, m/z) ($M+H$) $^+$ mért 863,3981-nél, elméletileg $\text{C}_{46}\text{H}_{59}\text{O}_{14}\text{N}_2$ elemvizelésre 863,3966, 563, 263, 235, 205, 179, 136, 119, 106, 105, 58, 57, 43.

76. példa

$\Delta^{12,13}$ -Izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (74a,b)

215 mg (0,188 mmól) 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (51a,b) 0,75 ml acetonitrilben és 0,25 ml 98 % trietilamin-trihidro-fluoridban szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetünk. A re-

akció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követjük, amely szerint az átalakulás 7,5 óra után teljes. A reakcióelegyet ezután etil-acetáttal hígítjuk, és 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 5 tömeg% nátrium-hidrogén-szulfát oldattal és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyerste­méket 20 g szilikagél­en acet­on/hexán 40:60 eleggyel eluálva kromatografáljuk. 7 ml-es frakciókat gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A 13-22. frakciókat egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. Így 182 mg (94 %) $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (74a,b) kapunk fehér szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél): $R_f = 0,23$ (etil-acetát/hexán 40:60).

¹H NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 1,16$ (s, 12H), 1,28 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,43-2,55 (m, 2H), 3,73-3,81 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,11-4,16 (d, 1h), 4,21-4,27 (d, 1H), 4,36-4,47 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,82-4,92 (bd, 1H), 4,92-4,96 (d, 1H), 5,50-5,55 (d, 1H), 5,61-5,68 (d, 1H), 6,25-6,37 (m, 2H), 6,47-6,55 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,23-7,57 (m, 8H), 7,57-7,64 (t, 1H), 8,00-8,07 (d, 2H).

77. példa

7-(O-Metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (75a,b)

215 mg (0,208 mmól) $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-

-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (74a,b) 1 ml metilén-kloridban szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetünk, és az oldathoz 9 µl (1,25 mmól) klór-metil-metil-étert és 225 µl (1,25 mmól) diizopropil-etil-amint adunk. A reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiásan követjük, amely szerint az átalakulás 21 óra elteltével sem teljes. Ezért további 48 µl (0,62 mmól) klór-metil-metil-étert és 112 µl (0,62 mmól) diizopropil-etilamint adunk hozzá, és 24 órán keresztül tovább reagáltatjuk, amikor is az átalakulás már teljes. A reakcióelegyet metilén-kloriddal hígítjuk, és 5 tömeg% nátrium-hidrogén-szulfát oldattal és 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 g szilikagélen aceton/hexán 40:60 eleggyel eluálva kromatografáljuk. 5 ml-es frakciókat gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A 17-26. frakciókat egyesítve és vákuumban bepárolva 224 mg (100 %) 7-(O-metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (75a,b) kapunk fehér szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél): $R_f = 0,44$ (aceton/hexán 40:60).

¹H NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 1,06$ (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,44-2,69 (s-d, 2H), 2,70-2,88 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,57-4,04 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 4,14-4,28 (d, 1H), 4,28-4,38 (d, 1H), 4,43-4,54 (d, 1H), 4,55-4,84 (m, 4H), 4,84-4,96 (d, 1H), 5,34-5,44 (d, 1H), 5,44-5,53 (d, 1H), 5,67 (s, 1H),

6,30-6,58 (bd, 1H), 6,74 (bs, 3H), 7,04-7,29 (m, 4H), 7,29-7,54 (m, 7H), 7,54-7,65 (t, 1H), 7,93-8,06 (d, 2H).

78. példa

7-(O-Metoxi-metil)-13-(N-Cbz- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (64)

224 mg (0,208 mmól) 7-(O-metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (75a,b) 9 ml ecetsav/víz 80:20 elegyben szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetünk. A reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követjük, amely szerint az átalakulás 4,5 óra alatt teljes. A reakcióelegyet fagyasztva szárítjuk. A maradékot 25 g szilikagélén etil-acetát/hexán 40:60-60:40 gradienssel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. 7 ml-es frakciókat gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A terméket tartalmazó 38-60. frakciókat egyesítve és vákuumban bepárolva 180 mg (93 %) 7-(O-metoxi-metil)-13-(N-Cbz- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t kapunk (64) fehér szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél): $R_f = 0,19$ (etil-acetát/hexán 40:60).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS): $\delta = 1,08$ (s, 3H), 1,21 (s, 3H),

1,59 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,82-2,03 (m, 2H),

2,12 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,74-2,94 (m, 2H),

3,23 (s, 3H), 3,66 (bs, 1H), 3,77-3,86 (d, 1H),

3,96-4,10 (dd, 1H), 4,23-4,35 (d, 1H), 4,35-4,42

(d, 1H), 4,44-4,52 (d, 1H), 4,60-4,94 (m, 5H),

5,40-5,56 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,94-6,05 (d,

1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,10-7,23 (m, 3H), 7,25-7,42 (m, 9H), 7,42-7,53 (t, 2H), 7,53-7,62 (t, 1H), 8,08-8,20 (d, 2H).

Tömegspektrum (FAB, m/z) (M+H)⁺ mért 928,3743-nál, elméletileg C₅₁H₅₇N₁O₁₆ elemvizsgálatakor 928,3755, 928, 896, 866, 105, 91, 43.

79. példa

7-(O-Etoxi-metil)-13-(N-Cbz-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (69)

1,9 g (1,84 mmól) Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (74a,b) 15 ml metilén-kloridban oldunk, és az oldathoz 850 μl (9,2 mmól) klór-metil-etil-étert és 2 ml (11 mmól) diizopropil-etil-amint adunk. Egy éjszakán keresztül kevertetjük, amikor is az átalakulás VRK analízis szerint mintegy 40 %-os. További 850 ml (9,2 mmól) klór-metil-etil-étert és 2 ml (11 mmól) diizopropil-etil-amint adunk hozzá kétszer 24 órás intervallumban, majd a reakcióelegyet további 2 napon keresztül kevertetjük. Ekkor VRK analízissel kiindulási anyag nem mutatható ki. A reakcióelegyet etil-acetát és 1n sósav között megosztjuk. A szerves fázist 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és sóoldattal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml ecetsav/víz 80:20 elegyben felvesszük. 4 óra elteltével VRK analízissel kiindulási anyag nem mutatható ki. A reakcióelegyet liofilizáljuk, és a maradékot 200 g

szilikagélen kromatografáljuk. A szilikagélet etil-acetát/hexán 1:2 elegyben vesszük fel, és a terméket metilén-kloridban adagoljuk. Az oszlopot 1,5 liter etil-acetát/hexán 2:3, 1 liter etil-acetát/hexán 1:1 és 500 ml etil-acetát/hexán 2:1 eleggyel eluáljuk. 50 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 34-51. frakció 1,45 g (82 %) 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-Cbz- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (69) tartalmaz.

MS: elméleti: 942,3912, talált: 942,3901.

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,13 (m), 1,27 (m), 1,60 (s), 1,68 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 2,17 (s), 2,91 (m, 2H), 3,19 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,89 (m, 3H), 5,52 (m, 2H), 5,69 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,41-7,61 (m, 9H), 8,15 (d, 1H).

80. példa

13-(2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (76)

100 mg (0,1 mmól) 13-(N-Cbz-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (53) 1 ml száraz tetrahidrofuránban és 1 ml metanolban felvett elegyét szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. Az oldathoz 45 mg ammónium-formiátot és 25 mg 10 % Pd/C katalizátort adunk. 10 perc elteltével a reakcióelegyet jégfürdőn lehűtjük, és 60 percen keresztül reagáltatjuk. A reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követjük,

amely szerint az átalakulás teljes. A reakcióelegyet celiten szűrjük, és etil-acetáttal mossuk. Az egyesített szűrleteket 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot kétszer toluollal és egyszer etil-acetát/hexán eleggyel bepároljuk. Így 88 mg (100 %) 13-(2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (76) kapunk fehér szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél): $R_f = 0,67$ (etil-acetát/hexán 50:50).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS): $\delta = 0,40\text{-}0,58$ (m, 6H), 0,76-0,90 (t, 9H), 0,94 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,53-3,63 (d, 1H), 4,13-4,35 (m, 4H), 4,76-4,87 (dd, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,40-5,48 (d, 1H), 7,06-7,37 (m, 5H), 7,38-7,50 (t, 2H), 7,50-7,63 (t, 1H), 7,90-8,02 (d, 2H).

81. példa

13-(N-t-Butil-amino-karbonil-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (77)

88 mg (0,1 mmól) 13-(2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III 1 ml száraz tetrahidrofuránban felvett elegyét 0 °C hőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. Az oldathoz fecskendővel 0,02 ml terc-butil-izocianátot adunk. 5 perc elteltével az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük. A reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiásan követjük. Egy óra elteltével az elegyet jeges fürdőn ismét lehűtjük, és 0,02 ml terc-butil-izocianátot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékletre

melegítjük, és egy éjszakán keresztül állni hagyjuk, amikor az átalakulás teljes. Az elegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot 10 g szilikagélen 200 ml etil-acetát/hexán 30:70 és 100 ml etil-acetát/hexán 40:60 eleggyel eluálva kromatografáljuk. 3 ml-es frakciókat gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A tiszta terméket tartalmazó 22-72. frakciókat egyesítve és vákuumban bepárolva 87 mg (92 %) 13-(N-t-butil-amino-karbonil-2'-TES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (77) kapunk fehér szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél): R_f = 0,81 (etil-acetát/hexán 40:60).

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 0,17-0,44 (m, 6H), 0,64-0,80 (t, 9H), 1,03 (s, 3H), 1,06 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,84-1,99 (t, 1H), 2,00-2,15 (d, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,40-2,57 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,82-2,96 (d, 1H), 3,52-3,59 (d, 1H), 3,67-3,76 (d, 1H), 4,26-4,43 (m, 3H), 4,46 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,89-4,99 (d, 1H), 5,15-5,25 (d, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,47-5,60 (m, 2H), 7,18-7,38 (m, 5H), 7,40-7,50 (t, 2H), 7,50-7,58 (t, 1H), 8,04-8,14 (d, 2H).

82. példa

7-(O-Metil-tio-metil)-13-(N-t-butil-amino-karbonil-2'-TES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (78)

87 mg (0,091 mmól) 13-(N-t-butil-amino-karbonil-2'-TES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (77) 1 ml acetonitrilben felvett elegyét 0 °C hőmérsékleten és nitro-

gén atmoszférában kevertetjük. Az oldathoz fecskendővel 0,055 ml dimetil-szulfidot és 5 perces intervallumokban négyszer 25 mg benzoil-peroxidot adunk. A reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiásan követjük, amely szerint az átalakulás 4 óra után teljes. Az elegyet etil-acetát és 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megosztjuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 10 g szilikagélen etil-acetát/hexán 30:70 eleggyel eluálva kromatografáljuk. 4 ml-es frakciókat gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A tiszta terméket tartalmazó 9-21. frakciókat egyesítve és vákuumban bepárolva 73 mg (78 %) 7-(O-metil-tio-metil)-13-(N-t-butil-amino-karbonil-2'-TES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (78) kapunk fehér szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél): $R_f = 0,47$ (etil-acetát/hexán 30:70).

¹H NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 0,12-0,37$ (m, 6H), 0,61-0,74 (t, 9H), 1,04 (s, 9H), 1,05 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,78-1,92 (t, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,75-2,92 (m, 2H), 3,83-3,90 (d, 1H), 4,04-4,14 (dd, 1H), 4,21-4,29 (d, 1H), 4,31-4,39 (d, 1H), 4,42-4,60 (m, 4H), 4,85-4,93 (d, 1H), 5,14-5,22 (d, 1H), 5,44-5,52 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H), 7,35-7,45 (t, 2H), 7,45-7,55 (t, 1H), 8,00-8,08 (d, 2H).

83. példa

7-(O-Metil-tio-metil)-13-(N-t-butil-amino-karbonil-

- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (72)

73 mg (0,071 mmól) 7-(O-metil-tio-metil)-13-(N-t-butyl-amino-karbonil-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (78) 7 ml ecetsav/víz 80:20 elegyben felvett oldatát szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertetjük. A reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követjük, amely szerint az átalakulás 1 óra alatt teljes. A reakcióelegyet fagyasztva szárítjuk, és a maradékot 10 g szilikagélen etil-acetát/hexán 50:50 eleggyel eluálva kromatografáljuk. 4 ml-es frakciókat gyűjtünk, és ezeket VRK eljárással analizáljuk. A tiszta terméket tartalmazó 12-30. frakciókat bepárolva 50 mg (77 %) 7-(O-metil-tio-metil)-13-(N-t-butyl-amino-karbonil- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (72) kapunk fehér szilárd anyag formájában.

VRK (szilikagél): $R_f = 0,24$ (etil-acetát/hexán 50:50).

^1H NMR ($CDCl_3$, TMS): $\delta = 1,03$ (s, 3H), 1,06 (s, 9H), 1,17 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,73-1,87 (t, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,69-2,86 (m, 2H), 3,76-3,84 (d, 1H), 4,00-4,10 (dd, 1H), 4,14-4,24 (d, 1H), 4,28-4,36 (d, 1H), 4,40-4,65 (m, 4H), 4,80-4,90 (d, 1H), 5,24-5,33 (d, 1H), 5,33-5,42 (m, 1H), 5,42-5,47 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 7,16-7,35 (m, 5H), 7,37-7,47 (t, 2H), 7,47-7,56 (t, 1H), 7,99-8,06 (d, 2H).

84. példa

A rész: 2-(3-Metil-butyl)-dimetil-szilil-10-dezacetil-

-bakkatin III (80a)

1,04 g 10-DAB 3 ml piridinben felvett oldatát szobahőmérsékleten 1,03 g 2-(3-metil-butil)-dimetil-szilil-kloriddal (PDMSCl) kezeljük. A reakcióelegyet 7 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, amikor is az átalakulás HPLC vizsgálat szerint 99 %-os. Az elegyet vízre öntjük, és a terméket etil-acetáttal izoláljuk. Az etil-acetátos fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Vákuumos szárítás után 1,34 g habot kapunk.

B rész: 2-(3-Metil-butil)-dimetil-szilil-bakkatin III (81a)

Az A rész szerinti nyersterméket 8 ml piridinben oldjuk, és 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Lassan 0,735 ml acetil-kloridot adunk hozzá. Az oldat sűrű szuszpenzióvá válik, és ezt 6,5 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd egy éjszakára -20 °C hőmérsékletű fagyasztóba tesszük. Másnap a reakciót metanollal megállítjuk, és a terméket etil-acetáttal izoláljuk. Az etil-acetátos fázist bepároljuk, és a kapott olajból a piridin felesleget toluolos azeotrop desztillálással eltávolítjuk. A nyersterméket szilikagélen 40 % etil-acetát/ciklohexán eleggyel eluálva kromatografáljuk. Így 1,14 g (84 %) 2-(3-metil-butil)-dimetil-szilil-bakkatin III-t kapunk.

85. példa**Ciklohexil-dimetil-szilil-10-DAB (80b)**

182 mg 10-DAB 2 ml piridinben felvett oldatához 0,3 ml ciklohexil-dimetil-szilil-kloridot (CDMSCl) adunk

szobahőmérsékleten. Az oldatot 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd etanollal hígítjuk, vízre öntjük, és a terméket etil-acetáttal izoláljuk. A nyers-terméket szilikagélen 40 % etil-acetát/ciklohexán eleggyel eluálva kromatografáljuk. Így 131 mg tiszta szilil-származékot kapunk. Megjegyezzük, hogy a kevertetési idő növelésével túlszililezés következik be, és a ciklohexil-dimetil-szilil-10-DAB (80b) kitermelése csökken.

86. példa

A 84-85. példából látható, hogy a szilil védőcsoport szakember számára ismert módon bevihető (például *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. kiadás, Peter G.M.Wuts, 74-83. oldal, Wiley, New York (1991)).

Az irodalom szerint tributil-dimetil-szilil-csoport (TBDMS) tisztán nem vihető be a bakkatin III-ba (lásd *Journal of the American Chemical Society (JACS)*, **110**, 5917 (1988), 13. lábjegyzet). Az alkalmazott reakciókörülmények között a TBDMS bevitele nem sikeres. Feltételezzük azonban, hogy a TBDMS és a triizopropil-szilil-csoport (TIBS) mind a bakkatin III-ra, mind az izobakkatin III-ra bevihető a szokásos körülmények között.

87. példa

10-Dezacetil-bakkatin-7-O-triflát (82)

10,0 g (0,0184 mól) 10-dezacetil-bakkatin (10-DAB) 50 ml metilén-kloridban és 50 ml piridinben felvett oldatát kevertetés közben -30 °C hőmérsékletre hűtjük, és 20 perc alatt 3,85 ml (6,42 g, 0,0229 mól) triflinsav-anhidri-

det adunk hozzá. Az adagolás során a hőmérsékletet -15°C hőmérséklet alatt tartjuk, majd az adagolás befejezése után 30 percen keresztül -20°C és -25°C közötti hőmérsékleten tartjuk. Vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat (20 % AcCN/ CH_2Cl_2) szerint a termék és a kiindulási anyag aránya mintegy 1:3. A reakcióelegyet 2 órán keresztül 0°C hőmérsékleten kevertetjük. A VRK vizsgálat ekkor 3 foltot eredményez, amelyek közül az erősebben poláros és a legkevésbé poláros anyag a két kisebb folt, és a középső folt a főtömeg. A reakcióelegyet ezután a 88. példában leírt módon acetilezzük, vagy az alábbiak szerint feldolgozzuk.

A reakcióelegyet 2,5 liter metilén-kloriddal hígítjuk, és egymás után háromszor 1 liter 1 mól/l nátrium-hidrogén-szulfát oldattal, kétszer 2 liter telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 1 liter félig telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Az egyes vizes mosófolyadékokat egyenként 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. Mivel a reakció komponensek szilikagélen metilén-kloriddal nem eluálhatók, és mivel a 7-O-triflát-származék nehezen oldódik, a teljes extraktumot (3 liter) közvetlenül szilikagéllal töltött oszlopra (28 cm szilikagél 72 mm átmérőjű oszlopon, metilén-kloriddal töltve) visszük, és az alábbi oldószerekkel eluálva flash kromatografáljuk:

- 1,5 liter CH_2Cl_2 ,
- 2 liter 7,5 % AcCN/ CH_2Cl_2 ,
- 2 liter 10 % AcCN/ CH_2Cl_2 ,
- 3 liter 20 % AcCN/ CH_2Cl_2 ,

2 liter AcCN.

200 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 20-22. frakció 1,89 g (0,00233 mól, 12 %) bisztriflát-származékot tartalmaz. A 31-37. frakció 7,57 g (0,0112 mól, 61 %) (82) vegyületet és a 42-47. frakció 1,18 g (12 %) 10-DAB-t tartalmaz. A 10-dezacetil-bakkatin-7-O-triflát (82) fizikai adatai:

^1H NMR (CDCl_3 , TMS): δ = 8,09 (d), 7,64, 7,49 (t),
5,65 (d), 5,46 (dd), 5,43 (s), 4,94 (m), 4,37(d),
4,18 (d), 4,00 (s), 2,31 (s), 2,10 (s), 1,91 (s), 1,10
(s).

88. példa

Bakkatin-III-7-O-triflát (83=20)

A 87. példa szerinti reakcióelegyhez 0 °C hőmérsékleten 43,5 ml (47,1 g, 0,461 mól) ecetsav-anhidridet adunk. Ezután a reakcióelegyet olajfürdőn 15 percen keresztül 50 °C hőmérsékleten melegítjük. VRK vizsgálat szerint a fő triflát termék mintegy 90 %-ban új anyaggá alakul. A reakcióelegyet jégfürdőn lehütjük, és 30 perc alatt adagoló tölcseren keresztül 50 ml vízzel hígítjuk, amelynek során 10 °C alatti hőmérsékleten tartjuk. Ezután 50 ml etil-acetátot keverünk a reakcióelegybe, amelynek során hőfelszabadulás nem jelentkezik. Az elegyet 500 ml etil-acetátra öntjük, majd az így kapott elegyet kétszer 500 ml 5 tömeg% nátrium-hidrogén-szulfát oldattal, háromszor 500 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 500 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Az egyes vizes fázisokat 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített

szerves extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyersterméket (14,5 g) 150 ml metilén-kloridban oldjuk, szilikagéllel töltött oszlopra (17,8 cm száraz szilikagél 80 mm átmérőjű oszlopban) visszük és kétszer 50 ml metilén-kloriddal öblítjük. Az oszlopot 500 ml metilén-kloriddal, 1 liter 5 % AcCN/CH₂Cl₂, 2 liter 7,5 % AcCN/CH₂Cl₂, 2 liter 10 % AcCN/CH₂Cl₂ eleggyel, és 2 liter AcCN oldószerrel eluáljuk. A 11-19. frakció 7,36 g (0,0102 mól, 10 DAB-ra számolva 55 %) bakkatin III-7-O-triflátot (83) tartalmaz. A CDCl₃-ban felvett ¹H NMR spektrum azonos a 15. példában a (20) vegyületre megadott spektrummal.

89. példa

13-Keto-bakkatin III-7-triflát (84)

100 mg (0,17 mmól) bakkatin III-7-triflát (83) 2 ml metilén-kloridban felvett oldatához 300 mg (3,45 mmól) mangán-dioxidot adunk, és az oldatot 18 órán keresztül kevertetjük. A reakció lefutását vékonyrétegekromatográfián követjük, amely szerint a reakció még nem teljes. További 100 mg (1,15 mmól) mangán-dioxidot adunk az elegyhez, és további 3 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet ezután celiten szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Így 90 mg 13-keto-bakkatin III-7-triflátot (84) kapunk.

¹H NMR (CDCl₃, TMS): δ = 1,21 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,82 (d, J = 20 Hz, 1H), 2,80-2,89 (m, 1H), 2,95 (d, J = 20 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H),

4,11 (d, J = 8,4 Hz), 4,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H),
4,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,50 (dd, 1H), 5,74 (d, J
= 6,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,65 (t,
1H), 8,06 (d, 2H).

91. példa

$\Delta^{12,13}$ -Izo-bakkatin III-7-triflát (85)

A 2. példában leírt módon 13-keto-bakkatin III-7-triflátból (84) $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-7-triflátot (85) kapunk.

92. példa

7-(O-Trifluor-metán-szulfonil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-karbobenzil-oxi-2-(2,4-dimetoxi-fe- nil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (86a,b)

A 47. példában leírt módon $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-7-triflátból (85) 7-(O-trifluor-metán-szulfonil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (86a,b) kapunk.

93. példa

7-(O-Trifluor-metán-szulfonil)-13-(N-Cbz- β -fenil- -izoserinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (87)

A 48. példában leírt módon 7-(O-trifluor-metán-szulfonil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észterből (86a,b) 7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-13-(N-Cbz- β -fenil-izoserinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (87) kapunk.

94. példa

**7-(O-Trifluor-metán-szulfonil)-13-(N-Cbz-2'-TES-
-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (54)**

A 49. példában leírt módon 7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-13-(N-Cbz-2'-TES-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (54) kapunk. A termék azonos VRK és NMR adatokkal rendelkezik, mint az 50. példa szerinti vegyület.

95. példa

**13-(N-Cbz-β-Fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7β,8β-me-
tano-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (88)**

Az 51. példában leírt módon 7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-13-(N-Cbz-β-fenil-izoszerinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-ból (87) 13-(N-Cbz-β-fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7β,8β-metano-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (88) kapunk.

96. példa

**13-(β-Fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7β,8β-metano-
-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (89)**

Az 52. példában leírt módon 13-(N-Cbz-β-fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7β,8β-metano-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-ból (88) 13-(β-fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7β,8β-metano-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (89) kapunk.

97. példa

**13-(N-Boc-β-Fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7β,8β-
-metano-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (17)**

Az 53. példában leírt módon 13-(β-fenil-izoszerinil)-

-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-ból (89)
13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (17) kapunk.

98. példa

**13-(N-(t-Butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)-
-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (36)**

A 13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (59) előállításánál az 55. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 13-(β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (89) alkalmazunk 13-(2'-TES- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (57) helyett. Így 13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (36) kapunk.

99. példa

**13-(N-Cbz- β -Fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -
-izo-bakkatin III (90)**

A 13-(N-Cbz-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (56) előállításánál az 57. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-13-(N-Cbz- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (87) alkalmazunk a 7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-13-(N-Cbz-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (54) helyett. Így 13-(N-Cbz- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -

$-\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (90) kapunk.

100. példa

13-(β -Fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (91)

A 13-(2'-TES- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (60) előállításánál az 58. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 13-(N-Cbz- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (90) alkalmazunk a 13-(N-Cbz-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (56) helyett. Így 13-(β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (91) kapunk.

101. példa

13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (18)

A 13-(N-Boc-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (61) előállításánál az 59. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 13-(β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (91) alkalmazunk a 13-(2'-TES- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (56) helyett. Így 13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (18) kapunk.

102. példa

13-(N-(t-Butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (38)

A 13-(N-(t-butil-amino-karbonil)-2'-TES- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (62) előállításánál a 61. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 13-(β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (91) alkalmazunk a 13-(2'-TES- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (60) helyett. Így 13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (38) kapunk.

103. példa

10-Dezacetil-13-keto-bakkatin III (93)

Jones reagenst állítunk elő úgy, hogy 10,3 g (0,103 mmól) króm-trioxidot 8,7 ml koncentrált kénsav és 30 ml víz elegyében oldunk. 23 mg (0,043 mmól) 10-dezacetil-bakkatin III (92) 1,6 ml acetonban felvett oldatát -50 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz 11 μ l (0,028 mmól) Jones reagenst adunk. A reakcióelegyet 20 percen keresztül kevertetjük, majd a reakciót 2-propanollal megállítjuk. Az elegyet etil-acetát és 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megosztjuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott nyerste-terméket (25 mg) szilikagélen aceton/hexán eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 5,3 g (23 %) 10-dezacetil-13-keto-bakkatin III-t kapunk. A reakcióelegyből 12 mg (52 %) kiindulási anyag tárható fel.

VRK (szilikagél, GF): termék: $R_f = 0,44$, kiindulási

anyag: $R_f = 0,31$ (aceton/hexán 50:50).

¹H NMR(CDCl₃, TMS): δ = 1,19 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,47 (d, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 8,07 (d, 2H).

104. példa

10-Dezacetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (94)

A 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (3) előállításánál a 2. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 10-dezacetil-13-keto-bakkatin III-t (93) alkalmazunk a 13-keto-7-TES-bakkatin III (2) helyett. Így 10-dezacetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (94) kapunk.

105. példa

10-Dezacetil-7-(O-trifluor-metán-szulfonil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (95)

A 10-dezacetil-7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-bakkatin III (82) előállításánál a 87. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 10-dezacetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (94) alkalmazunk a 10-dezacetil-bakkatin III (79) helyett. Így 10-dezacetil-7-(O-trifluor-metán-szulfonil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (95) kapunk.

106. példa**7-(O-Trifluor-metán-szulfonil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin
III (85)**

A 7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-bakkatin III (83) előállításánál a 88. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 10-dezacetil-(O-trifluor-metán-szulfonil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (95) alkalmazunk a 10-dezacetil-7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-bakkatin III (82) helyett. Így 7-(O-trifluor-metán-szulfonil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (85) kapunk.

107. példa**10-Dezacetil-7-(O-metoxi-metil)-bakkatin III (96)**

A 7-(O-metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (75a,b) előállításánál a 77. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy 10-dezacetil-bakkatin III-t (92) alkalmazunk a $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (74a,b) helyett. Így 10-dezacetil-7-(O-metoxi-metil)-bakkatin III-t (96) kapunk.

108. példa**7-(O-Metoxi-metil)-bakkatin III (97)**

A 7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-bakkatin III (83) előállításánál a 88. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 10-dezacetil-7-(O-metoxi-metil)-bakkatin III-t (96) alkalmazunk a 10-

-dezacetil-7-trifluor-metán-szulfonil-bakkatin III (82) helyett. Így 7-(O-metoxi-metil)-bakkatin III-t (97) kapunk.

109. példa

13-Keto-7-(O-metoxi-metil)-bakkatin III (98)

A 13-Keto-7-TES-bakkatin III (2) előállításánál az 1. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-metoxi-metil)-bakkatin III-t (97) alkalmazunk a 7-TES-bakkatin III (1) helyett. Így 13-keto-7-(O-metoxi-metil)-bakkatin III-t (98) kapunk.

110. példa

7-(O-Metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (99)

A 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (3) előállításánál a 2. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy 13-keto-7-(O-metoxi-metil)-bakkatin III-t (98) alkalmazunk a 13-keto-7-TES-bakkatin III (2) helyett. Így 7-(O-metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (99) kapunk.

111. példa

7-(O-Metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (75a,b)

A 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (5a,b) a 3. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (99) alkalmazunk a 7-TES-

$\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (3) helyett. Így 7-(O-metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (75a,b) kapunk.

112. példa

10-Dezacetil-7-(O-metil-tio-metil)-bakkatin III

(100)

A 7-(O-metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (71a,b) előállításánál a 73. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 10-dezacetil-bakkatin III-t (92) alkalmazunk a $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (33a,b) helyett. Így 10-dezacetil-7-(O-metil-tio-metil)-bakkatin III-t (100) kapunk.

113. példa

7-(O-Metil-tio-metil)-bakkatin III (101)

A 7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-bakkatin III (83) előállításánál a 88. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 10-dezacetil-7-(O-metil-tio-metil)-bakkatin III-t (100) alkalmazunk a 10-dezacetil-7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-bakkatin III (82) helyett. Így 7-(O-metil-tio-metil)-bakkatin III-t (101) kapunk.

114. példa

13-Keto-7-(O-metil-tio-metil)-bakkatin III (102)

A 13-keto-7-TES-bakkatin III (2) előállításánál az 1. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy 7-(O-metil-tio-metil)-bakkatin III-t (101) alkalmazunk a 7-TES-bakkatin III (1) helyett. Így 13-keto-7-(O-metil-tio-metil)-bakkatin III-t (102) kapunk.

115. példa

7-(O-Metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (103)

A 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (3) előállításánál a 2. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 13-keto-7-(O-metil-tio-metil)-bakkatin III-t (102) alkalmazunk a 13-keto-7-TES-bakkatin III (2) helyett. Így 7-(O-metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (103) kapunk.

116. példa

7-(O-Metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (104a,b)

A 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (51a,b) előállításánál a 47. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (103) alkalmazunk a 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (3) helyett. Így 7-(O-metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-

-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (104a,b) kapunk.

117. példa

7-(O-Metil-tio-metil)-13-(N-Cbz-β-fenil-izoserinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (105)

A 7-(O-metil-tio-metil)-13-(N-t-butyl-amino-karbonil)-β-fenil-izoserinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (72) előállításánál a 74. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-metil-tio-metil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (104a,b) alkalmazunk a 7-(O-metil-tio-metil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (71a,b) helyett. Így 7-(O-metil-tio-metil)-13-(N-Cbz-β-fenil-izoserinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (105) kapunk.

118. példa

7-(O-Metil-tio-metil)-13-(β-fenil-izoserinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (106)

A 7-(O-metoxi-metil)-13-(β-fenil-izoserinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (65) előállításánál a 65. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-metil-tio-metil)-13-(N-Cbz-β-fenil-izoserinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III-t (105) alkalmazunk a 7-(O-metoxi-metil)-13-(N-Cbz-β-fenil-izoserinil)-Δ^{12,13}-izo-bakkatin III (64) helyett. Így 7-(O-metil-tio-metil)-13-

-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (106) kapunk.

119. példa

7-(O-Metil-tio-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (107)

A 7-(O-metoxi-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (66) előállításánál a 66. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-metil-tio-metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (106) alkalmazunk a 7-(O-metoxi-metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (65) helyett. Így 7-(O-metil-tio-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (107) kapunk.

120. példa

7-(O-Metil-tio-metil)-13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (72)

A 7-(O-metoxi-metil)-13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (7) előállításánál a 67. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-metil-tio-metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (106) alkalmazunk a 7-(O-metoxi-metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (65) helyett. Így 7-(O-metil-tio-metil)-13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (72) kapunk.

121. példa

10-Dezacetil-7-(O-metil)-bakkatin III (108)

A 7-(O-metil)-13-(N-t-butil-amino-karbonil- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (73) előállításnál a 75. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 10-dezacetil-7-(O-metil-tio-metil)-bakkatin III-t (100) alkalmazunk a 7-(O-metil-tio-metil)-13-(N-t-butil-amino-karbonil- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (72) helyett. Így 10-dezacetil-7-(O-metil)-bakkatin III-t (108) kapunk.

122. példa

7-(O-Metil)-bakkatin III (109)

A 7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-bakkatin III (83) előállításnál a 88. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 10-dezacetil-(O-metil)-bakkatin III-t (108) alkalmazunk a 10-dezacetil-7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-bakkatin III (82) helyett. Így 7-(O-metil)-bakkatin III-t (109) kapunk.

123. példa

7-(O-Metil)-bakkatin III (109)

A 7-(O-metil)-13-(N-t-butil-amino-karbonil- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (73) előállításánál a 75. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-metil-tio-metil)-bakkatin III-t (101) alkalmazunk a 7-(O-metil-tio-metil)-13-(N-t-butil-

-amino-karbonil- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (72) helyett. Így 7-(O-metil)-bakkatin III-t (109) kapunk.

124. példa

13-Keto-7-(O-metil)-bakkatin III (110)

A 13-keto-7-TES-bakkatin III (2) előállításánál az 1. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-metil)-bakkatin III-t (109) alkalmazunk a 7-TES-bakkatin III (1) helyett. Így 13-keto-7-(O-metil)-bakkatin III-t (110) kapunk.

125. példa

7-(O-Metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (111)

A 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (3) előállításánál a 2. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 13-keto-7-(O-metil)-bakkatin III-t (110) alkalmazunk a 13-keto-7-TES-bakkatin III (2) helyett. Így 7-(O-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (111) kapunk.

126. példa

7-(O-Metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (112a,b)

A 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (51a,b) előállításánál a 47. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként

7-(O-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (111) alkalmazunk a 7-TES- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (3) helyett. Így 7-(O-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (112a,b) kapunk.

127. példa

7-(O-Metil)-13-(N-Cbz- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (113)

A 7-(O-metil-tio-metil)-13-(N-t-butil-amino-karbonil- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (72) előállításánál a 74. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert (112a,b) alkalmazunk a 7-(O-metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (71a,b) helyett. Így 7-(O-metil)-13-(N-Cbz- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (113) kapunk.

128. példa

7-(O-Metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (114)

A 7-(O-metoxi-metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (65) előállításánál a 65. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-metil)-13-(N-Cbz- β -fenil-izoszerinil)-

$\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (113) alkalmazunk a 7-(O-metoxi-metil)-13-(N-Cbz- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (64) helyett. Így 7-(O-metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (114) kapunk.

129. példa

**7-(O-Metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-bakkatin III (115)**

A 7-(O-metoxi-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (66) előállításánál a 66. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (114) alkalmazunk a 7-(O-metoxi-metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (65) helyett. Így 7-(O-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (115) kapunk.

130. példa

**7-(O-Metil)-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-
-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (73)**

A 7-(O-metoxi-metil)-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (67) előállításánál a 67. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (114) alkalmazunk a 7-(O-metoxi-metil)-13-(β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (65) helyett. Így 7-(O-metil)-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (73) kapunk.

131. példa

10-Dezacetil-7-(O-metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (116)

A 7-(O-metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (75a,b) előállításánál a 77. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 10-dezacetil-bakkatin III-t (94) alkalmazunk a $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Cbz-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (74a,b) helyett. Így 10-dezacetil-7-(O-metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (116) kapunk.

132. példa

7-(O-Metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (99)

A 7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-bakkatin III (83) előállításánál a 88. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 10-dezacetil-7-(O-metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (116) alkalmazunk a 10-dezacetil-7-trifluor-metán-szulfonil-bakkatin III (82) helyett. Így 7-(O-metoxi-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (99) kapunk.

133. példa

10-Dezacetil-7-(O-metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (117)

A 7-(O-metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butyl-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (71a,b) előál-

lításánál a 73. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy 10-dezacetil- $\Delta^{12,13}$ -bakkatin III-t (94) alkalmazunk a $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-(t-butil-amino-karbonil)-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (33a,b) helyett. Így 10-dezacetil-7-(O-metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (117) kapunk.

134. példa

7-(O-Metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (103)

A 7-(O-trifluor-metán-szulfonil)-bakkatin III (83) előállításánál a 88. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 10-dezacetil-7-(O-metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (117) alkalmazunk a 10-dezacetil-7-trifluor-metán-szulfonil-bakkatin III (82) helyett. Így 7-(O-metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (103) kapunk.

135. példa

7-(O-Metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (111)

A 7-(O-metil)-13-(N-t-butil-amino-karbonil- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (73) előállításánál a 75. példában leírt módon járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7-(O-metil-tio-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (103) alkalmazunk a 7-(O-metil-tio-metil)-13-(N-t-butil-amino-karbonil- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (72) helyett. Így 7-(O-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t (111) kapunk.

136. példa

A rész:

2,60 g (9,73 mmól) oxazolinsavat egy gömblombikban 20 ml toluolban szuszpendálunk. Szobahőmérsékleten 960 mg (4,65 mmól) 1,3-diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá, és 20 percen keresztül kevertetjük. Ezután 1,0 g (1,40 mmól) 7-2-(3-metil-butil)-dimetil-szilil-oxi-bakkatin III 15 ml toluolban felvett oldatával elegyítjük, majd katalitikus mennyiségű 4-pirrolidino-piridint adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan követjük, amely szerint az átalakulás 1 óra után teljes. A reakciót 50 ml 20 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal megállítjuk, és az elegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A DCU-t kiszűrjük, és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist 35 ml metil-terc-butil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml 50 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 50 ml sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után a szilárd anyagot ciklohexán/etil-acetát 3:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így kapcsolt észtert (118) kapunk fehér szilárd anyag formájában.

B rész:

1,16 g (1,2 mmól) kapcsolt észtert egy gömblombikban 11 ml metanolban oldunk. Szobahőmérsékleten 1,25 ml (1,25 mmól) 1n sósavat adunk hozzá, és az elegyet felforraljuk. 2 órán keresztül refluxáljuk, amelynek során a reakció lefutását vékonyrétegkromatográfiásan ellenőriz-

zük. 2 óra elteltével a reakció teljes, ekkor az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük. 535 mg nátrium-hidrogén-karbonát 10 ml vízben felvett oldatával hígítjuk, 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a metanolt vákuumban eltávolítjuk. A maradékot kétszer 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott szilárd anyag VRK vizsgálat szerint O-benzoil-só és taxol keveréke. A szilárd anyagot kevés etil-acetátban oldjuk, és 2 csepp trietil-amint adunk hozzá. Egy éjszakán keresztül állni hagyjuk. 16 óra elteltével a migráció teljes, és a nyers szilárd anyagot etil-acetát/ciklohexán 1,5:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így taxolt kapunk.

137. példa

A 136. példában leírt általános eljárás szerint járunk el azzal a különbséggel, hogy 7-2-(3-metil-butil)-dimetil-szilil-oxi- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t alkalmazunk a 7-2-(3-metil-butil)-dimetil-szilil-oxi-bakkatin III helyett. Így $\Delta^{112,13}$ -izo-taxolt kapunk.

138. példa

7-[0-2-(3-Metil-butil)-dimetil-szilil]-taxol (119)

1,02 g 136. példa szerinti A részben előállított terméket (118) 12 ml ecetsavban és 1,5 ml vízben oldunk, és 1 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten melegítjük. Az oldatot lehűtjük, etil-acetáttal extraháljuk, és a terméket kromatográfiásan tisztítjuk. Így 680 mg (119) vegyületet kapunk.

A preparatív példa

2'-{[(2,2,2-Triklór-etil)-oxi]-karbonil}- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol

A cím szerinti vegyületet a 2'-{[(2,2,2-triklór-etil)-oxi]-karbonil}-taxollal analóg módon állítjuk elő (Magri N.F., Kingston D.G.I.: *J. Org. Chem.* **51**, 797 (1986)).

B preparatív példa

2'-{[(2,2,2-Triklór-etil)-oxi]-karbonil}- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-7-metán-szulfonát

1,2 ekvivalens metán-szulfonil-kloridot csepegtetünk 1 ekvivalens 2'-{[(2,2,2-triklór-etil)-oxi]-karbonil}- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol és 5 ekvivalens piridin metilén-kloridban felvett oldatához, amit jégfürdőn kevertetünk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és a reakció befejeződéséig (VRK analízis) kevertetjük. Az elegyet ezután jeges vízzel hígítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumokat egymás után híg vizes savval, híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel moszuk, majd szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen kromatografálva tiszta cím szerinti vegyületet kapunk.

C preparatív példa

2'-{[(2,2,2-Triklór-etil)-oxi]-karbonil}-7-dezoxi-7 α -klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol

1 ekvivalens 2'-{[(2,2,2-triklór-etil)-oxi]-karbonil}- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-7-metán-szulfonát dimetil-formamidban felvett oldatát 10 ekvivalens kálium-kloriddal kevertetjük.

Fázistranszfer katalizátort adunk az elegyhez, és az átalakulási sebesség fokozása érdekében az elegyet melegítjük. A reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiásan követjük. A reakcióelegyet végül vízzel hígítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen kromatografálva tiszta cím szerinti vegyületet kapunk.

D preparatív példa

7-Dezoxi-7 α -klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol

2'-{[(2,2,2-triklór-etil)-oxi]-karbonil}-7-dezoxi-7 α -klór- $\Delta^{12,13}$ -izo--taxol metanol/ecetsav 9:1 elegyben felvett oldatát aktivált cinkkel kevertetjük szobahőmérsékleten. 90 perc elteltével a reakcióelegy feldolgozásához a cinket kiszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban oldjuk, és az oldatot 0,1n sósavval, 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel mossuk. A vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk, és az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva cím szerinti vegyületet kapunk szilárd anyag formájában.

E preparatív példa

7-Dezoxi-7 β -klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol

Az A, B, C, D és E példákban leírt módon 2'-{[(2,2,2-triklór-etil)-oxi]-karbonil}-7-epi- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxolból kiindulva cím szerinti vegyületet kapunk.

A 15. és 11. példákban leírt módon állíthatók elő a következő vegyületek azzal a különbséggel, hogy a 15. példában a megfelelő fémsót, így nátrium- vagy kálium-bromidot és nátrium- vagy kálium-jodidot vagy nátrium- vagy kálium-azidot alkalmazzuk:

7-dezoxi-7 α -bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-dezoxi-7 β -bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-dezoxi-7 α -jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-dezoxi-7 β -jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-dezoxi-7 α -azido- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol és
 7-dezoxi-7 β -azido- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.

Azok az xii képletű vegyületek, ahol

R⁶ jelentése hidrogénatom,
 R⁸ jelentése metilcsoport és
 R⁷ jelentése klóratom, brómatom vagy jódatom,
 előállíthatók a megfelelően védett prekursorból is (például (I) általános képletű vegyület, ahol R₁ jelentése -C₆H₅ képletű csoport, R₂ jelentése -NHC(O)C₆H₅ képletű csoport, R₃ jelentése hidrogénatom, R₄ jelentése -OTROC képletű csoport, R₅ jelentése hidrogénatom, R₃₀ jelentése -OCOCH₃ képletű csoport és X₇ jelentése hidroxilcsoport), amelyhez -(C₆H₅)₃P/X₂, (C₆H₅)₃P/CX₄ vagy (C₆H₅O)₃P/X₂ reagenst alkalmazzunk. Az eljárást a fent bemutatott példák, valamint Castro P.R.: *Organic Reactions*, **29**, 1-162 (1983) szerint végezzük.

Észterezett 2'-hidroxilcsoportot tartalmazó 7-dezoxi-7-halogén- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok előállíthatók közvetlenül a kívánt 7-dezoxi-7-halogén- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxolból Mathew A.E. és munkatársai: *J. Med. Chem.* **35**, 145

(1992), vagy US 4.960.790, US 4.942.184 vagy US 5.059.699 számú irat szerint.

Az US 4.960.790, US 4.924.184 és US 5.059.699 számú iratok szerint és a megfelelő 7-dezoxi-7-halogén- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékból kiindulva állíthatók elő a következő vegyületek:

- 2'-szukcinil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(β -alanil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-formiát,
- 2'-glutaril-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-[-C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(β -szulfopropionil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(2-szulfo-etil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(3-szulfo-propil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(trietyl-szilil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(t-butyl-dimetil-szilil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(N,N-dietyl-amino-propionil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(N,N-dimetil-glicil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(glicil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-alanil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-leucil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-izoleucil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-valil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-fenil-alanil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-prolil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

- 2'-(L-lizil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-glutamil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-arginil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
- 2'-szukcinil-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(β -alanil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-formiát,
2'-glutaril-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-[-C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(β -szulfopropionil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(2-szulfo-etil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(3-szulfo-propil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(trietyl-szilil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(t-butyl-dimetil-szilil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(N,N-dietyl-amino-propionil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(N,N-dimetil-glicil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(glicil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-alanil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-leucil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-izoleucil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-valil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-fenil-alanil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-prolil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-lizil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-glutamil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-arginil)-7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

7-dezoxi-7-klór- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

2'-szukcinil-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(β -alanil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-formiát,

2'-glutaril-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-[C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(β -szulfopropionil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(2-szulfo-etil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(3-szulfo-propil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(trietyl-szilil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(t-butyl-dimetil-szilil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(N,N-dietyl-amino-propionil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(N,N-dimetil-glicil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(glicil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-alanil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-leucil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-izoleucil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-valil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-fenil-alanil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-prolil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-lizil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

2'-(L-glutamil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

- 2'-(L-arginil)-7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
7-dezoxi-7-bróm- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,er,

2'-szukcinil-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(β -alanil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-formiát,
2'-glutaril-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-[-C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-dezoxi-7-jód-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(β -szulfopropionil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(2-szulfo-etil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,
2'-(3-szulfo-propil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7-jód-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(trietyl-szilil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(t-butyl-dimetyl-szilil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-
-taxol,
2'-(N,N-dietyl-amino-propionil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,
2'-(N,N-dimetyl-glicil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(glicil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-alanil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-leucil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-izoleucil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-valil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-fenil-alanil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-prolil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-lizil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-glutamil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-arginil)-7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

7-dezoxi-7-jód- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
valamint a savas vagy bázikus funkcionális csoportot tartalmazó vegyületek farmakológiailag alkalmazható sói.

138. példa

**N-Debenzoil-N-(t-butil)-aminokarbonil-7-dezoxi-
-7 β ,8 β -metano-12,13-izo-taxol (36) emulziós készítménye**

14,5 mg N-debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-12,13-izo-taxolt (36) 0,5 g vízzel keverünk, és ultrahanggal besugározzuk. 0,5 g olajat (Miglyol 810) adunk hozzá, és 4 órán keresztül kevertetjük. Az olajos elegyhez foszfolipidet (tojáslecitin) és glicerint tartalmazó vizes fázist adunk, és 20 %-os olajos emulziót alakítunk ki, amelynek összetétele 12,5 mg/g foszfolipid, 22,5 mg/g glicerin és 6 mg/g hatóanyag. Az elegyet ultrahanggal történő besugárzással homogenizáljuk, majd EmulsiFlex B3 berendezéssel emulgeáljuk. Így fizikailag stabil emulziót kapunk, amelynek szemcsemérete 240 nm (fényszórás alapján mérve).

139. példa

**N-Debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi-
- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izo-taxol (38) emulziós készítménye**

70 mg N-debenzoil-N-(t-butil)-amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -12,13-izo-taxolt (38) 1 g vízzel elegyítünk, és ultrahanggal besugározzuk. 4,0 g olajat (Miglyol 810) adunk hozzá, és 36 órán keresztül kevertetjük. Az olaj/víz/hatóanyag keveréket centrifugáljuk, az olajos fá-

zist eltávolítjuk, lemérjük, és három részletre osztjuk, amelyeket olajjal hígítunk úgy, hogy a három rész hatóanyag-tartalma 3,4 mg/g, 6,9 mg/g és 13,8 mg/g olaj legyen. Az olaj/hatóanyag elegyhez foszfolipidet (tojáslecitin) és glicerint tartalmazó vizes fázist adunk úgy, hogy 20 %-os olajos emulziót kapjunk, amelynek összetétele 12,5 mg/g foszfolipid, 22,5 mg/g glicerín és 0,7, 1,4 vagy 2,8 mg/g hatóanyag. Az elegyet ultrahanggal besugározva homogenizáljuk, majd EmulsiFlex B3 berendezéssel emulgeáljuk. Fizikailag stabil emulziót kapunk, amelynek átlagos szemcsemérete 200-215 nm (fényszórás alapján mérve).

$\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-7-éter-származékok előállítása:

1. preparatív példa

7-(O-Metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter

43 mg (1 mmól) 55 tömeg%-os, ásványi olajos nátrium-hidrid diszperziót vízmentes n-hexánnal háromszor mosunk és dekantálunk. 1 mmól $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (10a) 6 ml vízmentes dimetil-formamidban felvett oldatát 0 °C hőmérsékleten a nátrium-hidridhez adjuk, és az elegyet 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 82 μ l (1,3 mmól) metil-jodiddal elegyítjük, és további 60 percen keresztül kevertetjük. A reakciót 5 tömeg% ammónium-klorid oldattal megállítjuk, és az elegyet éterrel extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert

vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva 7-(O-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert kapunk (lásd Bánfi L, Bernardi A., Columbo L., Gennari C., Scolastico C.: *J. Org. Chem.* **49**, 3784 (1984)).

2. preparatív példa

7-(O-Metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter

1 mmól $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (10a) 1,2 mmól metil-jodid, 1,2 mmól ezüst-tetrafluor-borát és 2 mmól ezüst-karbonát 5 ml acetonitrilben felvett elegyét 48 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet ezután 20 ml etil-acetáttal hígítjuk, és szűrjük. A szűrletet vízzel és 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítva 7-(O-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert kapunk (lásd Bhatia S.K., Hajdú J.: *Tetrahedron Lett.* **28**, 271 (1987)).

3. preparatív példa

7-(O-Metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter

1 mmól $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (10a), 2,3 mmól 2,6-di-terc-butyl-piridin és 5,8 mg (0,023 mmól) higany-cianid 4,5 ml metilén-kloridban felvett oldatához 0,24 ml (2,2 mmól) metil-trifluor-metán-szulfonátot adunk. Az elegyet 50 órán keresztül refluxáljuk, majd 0,2 ml metanolt adunk hozzá. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Így 7-(O-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert kapunk (*J. Carbohyd. Chem.* **5**, 115, (1986)).

A metil-éter védőcsoportjának eltávolítása:

4. preparatív példa

**7-(O-Metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-bakkatin III (41)**

1 mmól 7-(O-metil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert 4 ml ecetsav/víz 80:20 elegyben szobahőmérsékleten és nitrogén atmoszférában kevertünk. A reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiásan követjük, amely szerint az átalakulás 24 óra alatt teljes. A reakcióelegyet fagyasztva szárítjuk, és a nyersterméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk. Így 7-(O-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t kapunk.

Az allil-éter szintézise:

5. preparatív példa

**7-(O-Allil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-
-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-kar-
bonsav-észter**

1 mmól $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (10a) metilén-kloridban felvett oldatához 2 mmól allil-triklór-acetimidátot és 25 μ l trifluor-metán-szulfonsavat adunk, és 48 órán keresztül szobahőmérsékleten kever-
tetjük. Az elegyet ezután szűrjük, és a szűrletet 5 tömeg% nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva 7-(O-allil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert kapunk (Lásd Wessel H-P., Iverson T. és Bundle D.R.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2247 (1985)).

6. preparatív példa

**7-(O-Allil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-
-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-
-karbonsav-észter**

43 mg (1 mmól) 55 tömeg%-os, ásványi olajos nátrium-hidrid diszperziót háromszor vízmentes n-hexánnal mosunk és dekantáljuk. 1 mmól $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (10a) 6 ml vízmentes dimetil-

-formamidban felvett oldatát adjuk hozzá 0 °C hőmérsékleten, majd az elegyet 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 1,3 mmól allil-bromidot adunk hozzá, és további 60 percen keresztül kevertetjük. A reakciót 5 tömeg% ammónium-klorid oldattal megállítjuk, és az elegyet éterrel extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva 7-(O-allil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert kapunk (lásd Kloosterman M., de Nijs M.P. és van Boom J.H.: *J. Carbohyd. Chem.* **5**, 2247 (1986)).

7. preparatív példa

7-(O-Allil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter

Argon atmoszférában 0,025 mmól trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládiumot és 0,1 mmól 1,4-bisz(bifenil-foszfino)-butánt adunk 2 ml tetrahidrofuránhoz. Az oldathoz 1 mmól $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észter (10a) és allil-etil-karbonát 2 ml tetrahidrofuránban felvett elegyét adjuk. 4 órán keresztül 65 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva 7-(O-allil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav-észtert ka-

punk (lásd Lakhmiri R., Lhoste P., Sinou D.: *Tetrahedron Lett.* **30**, 4669 (1989)).

7-(O-Allil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-13-(4S,5R)-N-
-Boc-2-(2,4-dimetoxi-fenil)-4-fenil-5-oxazolidin-
-karbonsav-észter védőcsoportjának eltávolítása:

A védett allil-éter védőcsoportjait a 7-(O-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III előállításánál a 4. preparatív példában leírt módon eltávolítva 7-(O-allil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III-t kapunk.

Carboni J.M., Farina V., Srinivasa R., Hauck S.I., Horowitz S.B., Ringel I.: *J. Med. Chem.* **36**, 513 (1993) szerint az 5., 7. és 26. példa szerinti vegyületekből és $\Delta^{12,13}$ -izo-taxolból kiindulva állíthatók elő a következő 7-észter- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok:

7-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

7-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

7,10-diacetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

7-propionil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

7-propionil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

7-propionil-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-propionil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

7-butiril- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

7-butiril- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

7-butiril-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

N-debenzoil-N-t-butyl-amino-karbonil-7-butirol- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-benzoil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-benzoil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-benzoil-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butyl-amino-karbonil-7-benzoil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(4-metil-benzoil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(4-metil-benzoil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-(4-metil-benzoil)-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter és
 N-debenzoil-N-t-butyl-amino-karbonil-7-(4-metil-benzoil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.

Denis J.N., Greene A.E., Guenard D., Gueritte-Vogelein F., Mangatal L., Potier P.: *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 5917, (1988) szerint az 5., 7. és 26. példa szerinti vegyületből és $\Delta^{12,13}$ -izo-taxolból kiindulva állíthatók elő a következő 7-szilil-éter- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok:

7-(O-trimetil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-trimetil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-(O-trimetil-szilil)-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butyl-amino-karbonil-7-(O-trimetil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-trietil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-trietil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-(O-trietil-szilil)-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butyl-amino-karbonil-7-(O-trietil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-triizopropil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-triizopropil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

7-(O-triizopropil-szilil)-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-(O-triizopropil-
 -szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-t-butil-dimetil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-t-butil-dimetil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-(O-t-butil-dimetil-szilil)-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-(O-t-butil-dime-
 til-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -
 -izo-bakkatin III és
 7-(O-etoxi-metil)-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-
 -izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III.

Denis J.N., Greene A.E., Guenard D., Gueritte-Vo-
 gelein F., Mangatal L., Potier P.: *J. Am. Chem. Soc.* **110**,
 5917, (1988) szerint és a 84. és 85. példa szerinti vegyü-
 letből és $\Delta^{12,13}$ -10-DAD-izo-taxolból (94) kiindulva ál-
 líthatók elő a következő 7-szilil-éter- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-
 -származékok:

7-[O-2-(3-metil-butil)-dimetil-szilil]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-[O-2-(3-metil-butil)-dimetil-szilil]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-[O-2-(3-metil-butil)-dimetil-szilil]-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-
 -taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-[O-2-(3-metil-
 -butil)-dimetil-szilil]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-tri-n-butil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-tri-n-butil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-(O-tri-n-butil-szilil)-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-(O-tri-n-butil-
 -szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

7-(O-ciklohexil-dimetil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-ciklohexil-dimetil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-(O-ciklohexil-dimetil-szilil)-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-(O-ciklohexil-dime-
 til-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-i-propil-dietil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-i-propil-dietil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-(O-i-propil-dietil-szilil)-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-(O-i-propil-die-
 til-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-cikloheptil-dimetil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-cikloheptil-dimetil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-(O-cikloheptil-dimetil-szilil)-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxo-
 ter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-(O-cikloheptil-di-
 metil-szilil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.

Denis J.N., Greene A.E., Guenard D., Gueritte-Vo-
 gelein F., Mangatal L., Potier P.: *J. Am. Chem. Soc.* **110**,
 5917, (1988) szerint és a 84. és 85. példa szerinti vegyü-
 letből és 10-DAB-izo-taxolból (94) kiindulva állíthatók
 elő a következő 7-szilil-éter-taxol-származékok:

7-[O-2-(3-metil-butil)-dimetil-szilil]-taxol,
 7-[O-2-(3-metil-butil)-dimetil-szilil]-taxoter,
 7-[O-2-(3-metil-butil)-dimetil-szilil]-10-acetil-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-[O-2-(3-metil-
 -butil)-dimetil-szilil]-taxol,
 7-(O-tri-n-butil-szilil)-taxol,
 7-(O-tri-n-butil-szilil)-taxoter,
 7-(O-tri-n-butil-szilil)-10-acetil-taxoter,

N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-(O-tri-n-butil-szilil)-taxol,
 7-(O-ciklohexil-dimetil-szilil)-taxol,
 7-(O-ciklohexil-dimetil-szilil)-taxoter,
 7-(O-ciklohexil-dimetil-szilil)-10-acetil-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-(O-ciklohexil-dimetil-szilil)-taxol,
 7-(O-i-propil-dietil-szilil)-taxol,
 7-(O-i-propil-dietil-szilil)-taxoter,
 7-(O-i-propil-dietil-szilil)-10-acetil-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-(O-i-propil-dietil-szilil)-taxol,
 7-(O-cikloheptil-dimetil-szilil)-taxol,
 7-(O-cikloheptil-dimetil-szilil)-taxoter,
 7-(O-cikloheptil-dimetil-szilil)-10-acetil-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-(O-cikloheptil-dimetil-szilil)-taxol.

Magri N.F., Kingston D.G.I., Jitrangsri C. és Piccarillo T.: *J. Org. Chem.* **51**, 3239 (1986) szerint és az 5., 7. és 26. példa szerinti vegyületből és $\Delta^{12,13}$ -izo-taxolból kiindulva állíthatók elő a következő 7-karbonát- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-származékok:

7-(O-metil-karbonát)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-metil-karbonát)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-(O-metil-karbonát)-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-(O-metil-karbonát)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-etil-karbonát)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-etil-karbonát)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

7-(O-etil-karbonát)-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-(O-etil-karbonát)-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-propil-karbonát)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-propil-karbonát)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-(O-propil-karbonát)-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-(O-propil-karbo-
 nát)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-[O-(2,2,2-triklór-etil)-karbonát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-[O-(2,2,2-triklór-etil)-karbonát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-[O-(2,2,2-triklór-etil)-karbonát]-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-ta-
 xoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-[O-(2,2,2-triklór-
 -etil)-karbonát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-[O-(2,2-diklór-etil)-karbonát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-[O-(2,2-diklór-etil)-karbonát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-[O-(2,2-diklór-etil)-karbonát]-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-ta-
 xoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-[O-(2,2-diklór-
 -etil)-karbonát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-[O-(2-klór-etil)-karbonát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-[O-(2-klór-etil)-karbonát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-[O-(2-klór-etil)-karbonát]-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-[O-(2-klór-etil)-
 -karbonát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.

Az EP 524.093 számú irat szerint és az 5., 7. és 26.
 példa szerinti vegyületből és $\Delta^{12,13}$ -izo-taxolból kiindulva
 állíthatók elő a következő 7-karbamát- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-
 -származékok:

7-[O-(N-metil)-karbamát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-[O-(N-metil)-karbamát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-[O-(N-metil)-karbamát]-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butyl-amino-karbonil-7-[O-(N-metil)-
 -karbamát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-[O-(N,N-dimetil)-karbamát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-[O-(N,N-dimetil)-karbamát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-[O-(N,N-dimetil)-karbamát]-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butyl-amino-karbonil-7-[O-(N,N-dimetil)-
 -karbamát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-[O-(N-etil)-karbamát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-[O-(N-etil)-karbamát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-[O-(N-etil)-karbamát]-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butyl-amino-karbonil-7-[O-(N-etil)-
 -karbamát]- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-morfolino-karbonil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-(O-morfolino-karbonil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 7-(O-morfolino-karbonil)-10-acetil- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
 N-debenzoil-N-t-butyl-amino-karbonil-7-(O-morfolino-
 -karbonil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.

A 36. és 38. példában leírt módon és az 5., 7. és 26.
 példa szerinti vegyületből és $\Delta^{12,13}$ -izo-taxolból kiindulva
 állíthatók elő a következő 7-karbamát- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-
 -származékok:

7-(O-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-
 -bakkatin III,
 7-(O-metil)-13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)- β -fenil-izo-
 szerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
 7-(O-etil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-

-bakkatin III,
7-(O-etil)-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-(O-propil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-(O-propil)-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-(O-allil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-(O-allil)-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-(O-benzil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-(O-benzil)-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-(O-metoxi-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-(O-metoxi-metil)-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-(O-metoxi-etoxi-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-(O-metoxi-etoxi-metil)-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-(O-benzil-oxi-metil)-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-(O-benzil-oxi-metil)-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-[O-(2,2,2-triklór-etoxi)-metil]-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,

7-[O-(2,2,2-triklór-etoxi)-metil]-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izo-szerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-[O-(2,2,2-triklór-etoxi)-metoxi-metil]-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III,
7-[O-(2,2,2-triklór-etoxi)-metoxi-metil]-13-(N-(t-butil-amino-karbonil)- β -fenil-izo-szerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III.

A taxol és a kiindulási anyagként alkalmazott többi taxol-származék ismert vagy ismert módszerekkel könnyen előállítható (lásd *The Chemistry of Taxol, Pharmac. Ther.* **52**, 1-34. oldal (1991)), valamint US 4.814.470, US 4.857.653, US 4.942.184, US 4.924.011, US 4.924.012, US 4.960.790, US 5.015.744, US 5.059.699, US 5.136.060, US 5.157.049, US 4.876.399, US 5.227.400, US 5.254.580, WO 92/09589, EP 0.400.971, EP 0.366.841, EP 0.414.610, EP 0.253.739, EP 0.534.708, EP 0.534.709, WO 91/17977, WO 91/17976, WO 91/13066 és WO 91/13053 számú irat.

A találmány szerinti vegyületek önmagukban vagy farmakológiailag alkalmazható só formájában, elsősorban nem-toxikus farmakológiailag alkalmazható addíciós só vagy megfelelő bázikus só formájában gyógyszerkészítménnyé alakíthatók. Ezeket a sókat a savas vagy bázikus csoportokat tartalmazó találmány szerinti vegyületekből a szokásos kémiai módszerekkel állítjuk elő.

A sók előállításához általában úgy járunk el, hogy a szabad bázist vagy savat sztöchiometrikus mennyiségű vagy feleslegben alkalmazott szervetlen vagy szerves savval reagáltatjuk megfelelő oldószerben vagy oldószer-

-kombinációban. Így például, a szabad bázis oldható a megfelelő sav vizes oldatában, és a só a szokásos módszerekkel, például az oldat bepárlásával feltárható. Alternatív módon, a szabad bázis szerves oldószerben oldható. Oldószerként alkalmazható például rövidszénláncú alkanol, éter, alkil-észter vagy ezek elegye, így metanol, etanol, éter, etil-acetát vagy etil-acetát/éter elegy. Az oldatot megfelelő savval reagáltatva kapjuk a kívánt sót. A sót a szokásos módszerekkel, például szűréssel vagy a sót nem oldó oldószerrel végzett kicsapással izoláljuk.

A találmány szerinti taxol-származékok citotoxikus és tumor elleni hatásuk alapján felhasználhatók rákos betegségek kezelésére. Emellett, a találmány szerinti taxol-származékok felhasználhatók ízületi gyulladás, elsősorban reumás ízületi gyulladás kezelésére (*Arthritis and Rheumatism*, **32**, 839 (1994); *Nature* **368**, 757 (1994)). Emellett, a találmány szerinti taxol-származékok felhasználhatók az artériák érmütét után bekövetkező újbóli elzáródásának megelőzésére.

Az új vegyületek adagolhatók tablettá, pirula, porkeverék, kapszula, injektálható oldat, szuppozitórium, emulzió, diszperzió, táplálék premix és bármely más szokásos készítmény formájában. A hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményt általában nem-toxikus gyógyszerészeti hordozóanyaggal, így szerves vagy szervesetlen hordozóanyaggal állítjuk elő, és hatóanyagtartalma általában mintegy 0,01-2500 mg vagy ennél nagyobb, előnyösen 50-500 mg. Gyógyszerészeti hordozóanyagként előnyösen alkalmazható például a mannitol, karbamid, dextrán, laktóz,

burgonya- és kukoricakeményítő, magnézium-sztearát, talkum, növényi olaj, polialkilén-glikol, etil-cellulóz, poli(vinil-pirrolidon), kalcium-karbonát, etil-oleát, izopropil-mirisztát, benzil-benzoát, nátrium-karbonát, zselatin, kálium-karbonát, kóvasav és más szokásos hordozóanyag. A gyógyszerkészítmény tartalmazhat egyéb, nem-toxikus gyógyszerészeti segédanyagokat, így emulgeálószer, tartósítószer vagy nedvesítőszer, amelyekre példaként említhető a szorbitán-monolaurát, trietanol-amin-oleát, poli-oxi-etilén-monosztearát, gliceril-tripalmitát és dioktil-nátrium-szulfoszukcinát.

A tabletta előállítása során általában úgy járunk el, hogy a hatóanyagot nem-toxikus kötőanyaggal, így zselatinnal, akáciagumival vagy etil-cellulózzal keverjük. A keverés, amit általában vízmentes körülmények között végzünk, megvalósítható például szokásos V-keverővel. A kapott keveréket ezután a szokásos tablettázó berendezésekben tablettává préseljük. A kapott tabletta kívánt esetben bevonattal látható el. A bevonat előállításához nem-toxikus bevonóanyagokat alkalmazunk, amelyekre példaként említhető a shellac, metil-cellulóz, karbauba viasz és sztirol/maleinsav kopolimer. Az orális adagolásra alkalmas tabletta hatóanyagtartalma lehet 0,01 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 500 mg, és legfeljebb 2500 mg. A tabletta előállítását részletesen ismerteti a Remington's Pharmaceutical Science, 39. fejezet, Mack Publishing Co. (1965).

A tabletta előállításához a hatóanyagot például kukoricakeményítővel, laktózzal, dikalcium-foszfáttal és kalcium-karbonáttal száraz körülmények között, V-keverőben

egyenletesen elkeverjük. Ezután 10 tömeg%-os kukoricakeményítő pasztát állítunk elő, és azt egyenletesen elkeverjük a fenti keverékben. Az így kapott keveréket ezután szitáljuk, vízmentes körülmények között szárítjuk, majd kalcium-sztearáttal keverjük, és tablettává préseljük. A tablettát kívánt esetben bevonattal látjuk el. Hasonló módszerrel állíthatók elő a 10 mg, 50 mg, 100 mg, és 150 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták.

Találmány szerinti vegyületet tartalmazó tabletták összeállítását mutatjuk be az alábbi I. készítmény példájában.

I. készítmény

<u>Komponens:</u>	<u>Mennyiség (mg/tabletta)</u>
Hatóanyag	50.0
Kukoricakeményítő	15.0
Kukoricakeményítő paszta	4.5
Kalcium-karbonát	15.0
Laktóz	67.0
Kalcium-sztearát	2.0
Dikalcium-foszfát	50.0

Az orális adagolásra alkalmas kapszula hatóanyag-tartalma 10-2500 mg. Ennek előállításához a hatóanyagot nem-toxikus hordozóanyaggal keverjük, és a keveréket polimer kapszulába, előnyösen zselatin kapszulába töltjük. A kapszula lehet bármely ismert lágy kapszula, amely a hatóanyag és egy emészthető kompatibilis hordozóanyag diszperzióját tartalmazza, vagy valamely kemény kapszula, amely a hatóanyag és nem-toxikus szilárd hordozó, így

talkum, kalcium-sztearát vagy kalcium-karbonát keverékét tartalmazza. A 25 mg, 75 mg vagy 125 mg mennyiségben egy vagy több találmány szerinti vegyületet tartalmazó kapszula összetételét az alábbi II. készítmény példáján mutatjuk be:

II. készítmény

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség (mg/kapszula)</u>
Hatóanyag	50,0
Kalcium-karbonát	100,0
Laktóz (USP)	200,0
Keményítő	130,0
Magnézium-sztearát	4,5

A fenti komponenseket szokásos keverőben összekeverjük, majd kereskedelmi forgalomban kapható kapszulákba töltjük. Nagyobb hatóanyagkoncentráció eléréséhez megfelelő arányban csökkentjük a laktóz mennyiségét. Eljárhatunk továbbá úgy, hogy a találmány szerinti vegyületet fagyasztva szárítjuk, és kívánt esetben gyógyszerészeti segédanyaggal keverjük. Így parenterálisan injektálható készítményt kapunk. Az adagoláshoz a készítményt vízben (desztillált vízben vagy sóoldatban) vagy víz és szerves oldószer, így propilén-glikol vagy etanol elegyében felvéve injektálható készítménnyé alakítjuk.

Az egyszeres vagy többszörös dózisban vagy napi adagolásban beadott mennyiség különböző paramétereiktől függ. Ezekre példaként említhető az alkalmazott vegyület hatékonysága, az adagolás módja, a kezelt beteg testsúlya és egészségi állapota. Az adagolt dózis nem szigorúan meghatározott mennyiség, hanem az adott körülmények

között hatékony mennyiség vagy moláris alapon számolva a hatóanyagból metabolikus folyamatok során felszabadult farmakológiailag aktív szabad forma ekvivalense, amit az elérni kívánt farmakológiai és fiziológiai hatás alapján határozzunk meg.

A hatóanyagot intravénás injekció formájában általában 1-500 mg, előnyösen 20-200 mg dózisban adagoljuk, amelynek konkrét értéke a kezelt beteg korától, testsúlyától és egészségi állapotától függ. Injekciós készítmény előállításához például a hatóanyagot poliszorbát-alkohol és dehidratált alkohol például 1:1 arányú elegyében oldjuk, és ezt az infúzió vagy injekció előtt 5 tömeg%-os, vizes dextróz oldattal hígítjuk.

A találmány szerinti hatóanyagokat rákos megbetegedések kezelésére általában orálisan adagoljuk 1-500 mg, előnyösen 20-600 mg dózisban, amelynek konkrét értéke a kezelt beteg korától, testsúlyától és egészségi állapotától függ.

Az (I) általános képletű vegyületek (beleértve a (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (Va) és (VI) képletű vegyületeket) felhasználhatók minden olyan rákos betegség kezelésére, amelyeknél a taxol hatékony. Ezekre példaként említhető a humán petefészek tumor, emlőrák, rosszindulatú melanóma, tüdőrák, gyomorrák, bélrák, fej- és nyakrák és leukémia. A taxol klinikai farmakológiáját Eric K. Rowinsky és Ross C. Donehower: *The Clinical Pharmacology and Use of Antimicrotubule Agents in Cancer Chemotherapeutics, Pharmac. Ther.* **52**, 35-84 (1991) ismerteti. A taxol klinikai és preklinikai vizsgálatait

William J. Slichenmyer és Daniel D. Von Hoff: *Taxol: A New and Effective Anti-cancer Drug, Anti-Cancer Drugs*, **2**, 519-530 (1991) ismerteti.

A találmány szerinti (II) általános képletű 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-izo-taxol-származékok biológiai hatása a szokásos módszerekkel mérhető. Így például, a (17) vegyület citotoxicitása a taxolhoz viszonyítva L1210 egér leukémia karcinoma sejt tenyészetben mérhető, amely szerinti a 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-izo-taxol IC₉₀ értéke (90 % növekedésgátláshoz szükséges koncentráció) 0,017 μ g/ml, míg a taxol hasonló értéke 0,018 μ g/ml. Az in vitro tubulin polimerizációs vizsgálatban (F. Gaskin és munkatársai: *J. Mol. Biol.*, **89**, 737 (1974)) a 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-taxol 20 °C hőmérsékleten a taxolhoz nagyon hasonló mértékben gátolja a tubulin polimerizálását.

A találmány szerinti (III) általános képletű 7-dezoxi-7-halogén-izo-taxol-származékok biológiai hatása a szokásos módszerekkel mérhető. Így például, a (16) vegyület citotoxicitása a taxolhoz viszonyítva A2780 humán petefészek karcinoma sejttenyészetben mérhető, amely szerint a 7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol IC₉₀ értéke (90 %-os növekedésgátláshoz szükséges koncentráció) 0,0029 μ g/ml, míg a taxol hasonló értéke 0,017 μ g/ml.

A találmány szerinti vegyületek biológiai hatása mérhető továbbá A2780 humán petefészek karcinoma sejttenyészetben a szokásos módon (Perez R.P., O'Dwyer P.J., Handel L.M., Ozols R.F., Hamilton T.C.: *Int. J. Cancer* **48**, 265 (1991); Alley M.C., Scudiero D.A., Monks A.,

Hursey M.L., Czerwinski M.J., Fine D.L. és munkatársai: *Cancer Res.* **48**, 589 (1988)).

A mérési eredményeket a II. táblázatban adjuk meg.

A találmány szerinti vegyületek biológiai hatása mérhető továbbá L1210 leukémia sejtenyészetben a szokásos módon (Li L.H., Kuentzel S.L., Murch L.L., Pschigoga L.M. és W.C. Krueger: „*Comparative Biological and Biochemical Effects of Nogalamycin and its Analogs on L1210 Leukemia*”, *Cancer Res.* **39**, 4816-4822 (1979)). Az eredményeket az I. táblázatban adjuk meg. A mérési adatokból IC_{50} értéket határoozunk meg, ami a sejtszaporodás 50 %-os gátlásához szükséges koncentrációt jelenti a kezeltlen kontrol sejtekhez viszonyítva. Az alacsonyabb számok nagyobb hatékonyságot jelentenek.

Általánosan ismert, hogy a legtöbb humán tumor rezisztens a kemoterápiás szerekkel szemben, amit multidrug rezisztenciának (MDR). A multidrug rezisztens sejtek ellenállnak a legtöbb hatóanyagnak, így a taxolnak, taxoternek és más kemoterápiás szereknek, például a doxorubicinnek, vinblasztinnak és etoposzidnak. Ez a multidrug rezisztencia nyilvánvalóan közrejátszik abban, hogy egyes terápiás szerek, így a taxol és a taxoter csak korlátozott eredményt biztosítanak. Ezért olyan taxol-származékok vagy taxoter-származékok kidolgozása, amelyek megkerülik a multidrug rezisztenciát, és a taxolnál és taxoternél hatékonyabban elpusztítják a multidrug rezisztens sejteket, jobb hatékonyságot biztosítanak a multidrug rezisztens tumorok klinikai kezelésében. Több, találmány szerinti vegyületnél vizsgáltuk a multidrug rezisztencia

kikerülési képességet és a multidrug rezisztens sejtekre gyakorolt pusztító hatást.

A taxol-származékok nem multidrug rezisztens KB-3-1 sejtvonalra gyakorolt hatását a multidrug rezisztens KB-V1 sejtvonalra gyakorolt hatáshoz viszonyítjuk in vitro vizsgálattal (Shen és munkatársai: *J. Biol. Chem.*, **261**, 7762 (1986); Mossmann T.J.: *Immunol Methods*, **65**, 55-63 (1983); Abraham és munkatársai: *Cancer Res.* **54**, 5889 (1994)). A KB-V1 sejtvonal nagymennyiségű P-glikoproteint (p170) fejez ki, amely eltávolítja a hatóanyagot (Shen és munkatársai idézett műve). A P-glikoprotein nagymértékű kifejeződése váltja ki a sejtek multidrug rezisztenciáját (Endicott és Ling: *Ann. Rev. Biochem.* **58**, 137 (1989)). A vizsgálat során azt ellenőrizzük, hogy a találmány szerinti vegyületek valamelyike képes-e a P-glikoprotein megkerülésére és a multidrug rezisztens sejtek elpusztítására. A KB-3-1 és KB-V1 sejtvonalnál IC_{50} értéket határoozunk meg, és kifejezzük a KB-V1 sejtvonalra vonatkoztatott IC_{50} és a KB-3-1 sejtvonalra vonatkozó IC_{50} arányát. Az IC_{50} érték a sejtek 50 %-os pusztulásához szükséges hatóanyagkoncentrációt adja meg. A nagy arány (IC_{50} KB-V1/ IC_{50} KB-3-1) azt jelenti, hogy nagy mennyiségű hatóanyagra van szükség a rezisztens sejtek elpusztításához a hatóanyagra érzékeny sejteket elpusztító mennyiséghez viszonyítva. A nagy aránnyal rendelkező vegyületek nem képesek arra, hogy hatásosan elkerüljék a hatóanyaggal szembeni rezisztencia mechanizmust a rezisztens sejtekben. Másrésről azonban a kis arányszámot mutató vegyületek hatékonyan elpusztítják mind a rezisz-

tens, mind az érzékeny sejteket, és csak kismértékben kell növelni a sejtek koncentrációját ahhoz, hogy az érzékeny sejtekhez viszonyítva a rezisztens sejteket is elpusztítsa.

Az alacsony arányszámmal rendelkező vegyületek ezért előnyösen alkalmazhatók a rákos betegségek kezelésében, mivel sokkal hatásosabban pusztítják a multidrug rezisztens sejteket.

A kapott arányokat a III. táblázatban adjuk meg. Az arányszámok 20 és 5×10^5 között szórnak. Az alacsony arányszámmal rendelkező, és ezért a multidrug rezisztens sejteket hatékonyan pusztító vegyületekre példaként említhető a (7), (17), (18), (38) és (6) vegyület, amelyeknél az arányszám 34-300 között található. Ezzel összehasonlítva, a taxol és a taxoter kevésbé képes a rezisztencia megkerülésére, mivel az átlagos arányszám 7570. A vizsgált vegyületek többsége a taxolnál vagy taxoternél hatékonyabbnak bizonyult egerekbe beültetett multidrug rezisztens tumor növekedésének gátlásában. Ezek az adatok is azt igazolják, hogy az új taxol-származékok hatékonyabban pusztítják a rezisztens tumorsejteket a rákos betegekben, mint a taxoter, ezért ezek a származékok új terápiás szerként alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek érsebészeti műtéteknél a szisztémikus hatáshoz orálisan adagolhatók. Alternatív módon azonban, ezek a vegyületek adagolhatók bármilyen olyan módszerrel, amellyel szisztémikus hatás biztosítható.

A kezelendő betegnek vagy állatnak periódikus dózisban hatékony mennyiségű új hatóanyagot adagolunk koro-

náriás bypass műtéttel, vagy érműtéttel járó trauma által kiváltott artériás elzáródás megelőzésére, vagy perkután koronáriás érműtét vagy szervátültetés után bekövetkező újbóli elzáródás megelőzésére.

A hatékony dózis a szokásos módszerekkel könnyen meghatározható. A dózis adagolható orálisan, parenterálisan, vagy katéterrel közvetlenül az érsérülés helyére. A napi dózis (0,01-200 mg/kg) adagolható úgy is, hogy kezdetben az elvitelhetőnél nagyobb dózist használunk. Az előnyös napi dózist orális vagy parenterális adagolás vonatkozásában adtuk meg, de az érsebészeti beavatkozás során helyi katéterrel vagy infúzióval megfelelő készítmény formájában ettől eltérő lokális hatású dózis (1 ng/kg-1 mg/kg) is alkalmazható.

A szükséges dózist előnyösen napi egy alkalommal adjuk a betegnek, de egységesebb szérumszint biztosítható többszörös dózis (napi 4-6 alkalom) adagolásával. Így például, napi 4 dózis esetében a betegnek egyszerre adagolt mennyiség mintegy 50 mg/kg, amely tolerancia esetén lehet ennél nagyobb is.

Hasonló adagolást alkalmazunk emlős állatoknál, amelynek napi értéke például 0,01-200 mg/kg.

I. táblázat

<i>Hatóanyag</i>	<i>L1210 (IC₅₀ µg/ml)</i>
taxol	0,017
taxoter	0,004
6	>0,1
7	0,0046
8	0,0059
12	0,011
14	0,012
15	0,0066
16	0,0029
17	0,0018
18	0,0022
32a	0,070
32b	0,0053
41	0,0007
43	0,0014

II. táblázat

<i>Hatóanyag</i>	<i>A2780 (IC₅₀ µg/ml)</i>
taxol	0,002-0,003
taxoter	0,001-0,0016
64	0,0029
66	0,00026
67	0,00042
72	0,0004
73	0,00039

III. táblázat

<i>Hatóa- anyag</i>	<i>KB-3-1 (IC₅₀, nmól)</i>	<i>KB-VI (IC₅₀, nmól)</i>	<i>Arányszám: KBV-1/KB-3-1</i>
taxol	1,3	15000	11,538
taxoter	0,25	1700	7,570
36	0,050	360	11,400
67	0,00075	140	5,7x10 ⁵
7	0,20	40	228
18	0,20	6,2	34
17	0,22	13	61
66	0,00014	0,046	300
41	0,011	0,77	170
32b	0,081	1100	17,650
38	0,078	360	4,800
43	0,00057	120	2,5x10 ⁵

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és a savas vagy bázikus funkcionális csoportot tartalmazó vegyületek farmakológiailag alkalmazható sói, a képletben

X^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport, trifluor-metil-csoport, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoport, benzil-oxi-metil-csoport, cianocsoport, azidocsoport vagy nitrocsoport,

R_1 jelentése metilcsoport, $-C_6H_5$ képletű csoport vagy fenilcsoport, amely egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituálva lehet, valamint 2-furil-csoport, 2-tienilcsoport, 1-naftilcsoport, 2-naftilcsoport vagy 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, $-NHC(O)H$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)$ -alkil, $-NHC(O)$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-NHC(O)$ -fenil, $-NHC(O)C(CH_3)=CHCH_3$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$,

-NHC(O)OCH₂-fenil, -NH₂, -NHSO₂-4-metil-fenil,
 -NHC(O)(CH₂)₃COOH, -NHC(O)-4-(SO₃H)-fenil,
 -OH, -NHC(O)-1-adamantil, -NHC(O)O-3-tetrahydro-
 -furanil, -NHC(O)O-4-tetrahydro-piranil,
 -NHC(O)CH₂C(CH₃)₃, -NHC(O)C(CH₃)₃, alkilrészé-
 ben 1-10 szénatomos -NHC(O)O-alkil, alkilrészében
 1-10 szénatomos -NHC(O)NH-alkil, -NHC(O)NHPh,
 egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos al-
 kilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halo-
 génatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal,
 trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-ami-
 no-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált
 -NHC(O)NHPh, cikloalkilrészében 3-8 szénatomos
 -NHC(O)-cikloalkil, -NHC(O)OC(CH₂CH₃)₂CH₃,
 -NHC(O)OC(CH₃)₂CH₂Cl, -NHC(O)OC(CH₃)₂CH₂CH₃
 képletű csoport, ftálimidocsoport, -NHC(O)-1-fenil-
 -1-ciklopentil, -NHC(O)-1-metil-1-ciklohexil,
 -NHC(S)NHC(CH₃)₃ vagy -NHC(O)NHCC(CH₃)₃
 képletű csoport,

R₃ jelentése hidrogénatom, -NHC(O)-fenil vagy
 -NHC(O)OC(CH₃)₃ képletű csoport, azzal a megszo-
 rítással, hogy R₂ és R₃ közül az egyik jelentése hid-
 rogénatom, és a másik jelentése hidrogénatomtól el-
 térő,

R₄ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport,
 -OAc (-OC(O)CH₃), -OC(O)OCH₂C(Cl)₃,
 -OCOCH₂CH₂NH₃⁺ HCOO⁻, -NHC(O)fenil,
 -NHC(O)OC(CH₃)₃ képletű csoport,
 -OCOCH₂CH₂COOH képletű csoport vagy ennek far-

makológiaiilag alkalmazható sója, $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ képletű csoport vagy ennek farmakológiaiilag alkalmazható sója, $-\text{OC}(\text{O})-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ képletű csoport [ahol Z jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű etilén-csoport, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ képletű propilén-csoport, $-\text{CH}=\text{CH}-$ képletű csoport, 1,2-ciklohexán-csoport vagy 1,2-fenilén-csoport, R' jelentése hidroxil-csoport, hidroxilbázis, $-\text{NR}'_2\text{R}'_3$, $-\text{OR}'_3$, $-\text{SR}'_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}'_4\text{R}'_5$ képletű csoport, ahol R'_2 jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport, R'_3 jelentése $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}'_6\text{R}'_7$ vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}'_6\text{R}'_7\text{R}'_8\text{X}^-$ képletű csoport, ahol n értéke 1-3, R'_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport, R'_5 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport, benzil-csoport, hidroxil-etil-csoport, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ képletű csoport vagy dimetil-amino-etil-csoport, R'_6 és R'_7 jelentése metil-csoport, etil-csoport vagy benzil-csoport vagy R'_6 és R'_7 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt pirrolidinocsoportot, piperidinocsoportot, morfolinocsoportot vagy N-metil-piperizino-csoportot képez, R'_8 jelentése metil-csoport, etil-csoport vagy benzil-csoport, X^- jelentése halogenidion, a bázis NH_3 , $(\text{HOC}_2\text{H}_4)_3\text{N}$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{NH}$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$, N-metil-glükamin, NaOH vagy KOH],
 valamint $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^2\text{R}^3$ képletű csoport [ahol n értéke 1-3, R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport, R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport],
 valamint $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}'')\text{NH}_2$ képletű csoport [ahol

R'' jelentése hidrogénatom, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2$ -fenil,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$
képletű csoport],
valamint prolin aminosav-maradék, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-\text{Y}^+$ vagy
 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-\text{Y}^+$ képletű
csoport, ahol Y^+ jelentése Na^+ vagy $\text{N}^+(\text{Bu})_4$,
valamint $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ képletű
csoport,

- R_5 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, azzal
a megszorítással, hogy R_4 és R_5 közül az egyik je-
lentése hidrogénatom, és a másik jelentése hidrogén-
atomtól eltérő,
- R_6 jelentése $-\text{H}:-\text{H}$, ha R_7 jelentése $\alpha\text{-R}_{71}:\beta\text{-R}_{72}$, ahol
 R_{71} és R_{72} közül az egyik jelentése hidrogénatom,
a másik jelentés $-\text{X}_7$, ahol X_7 jelentése halogénatom
vagy azidocsoport, és R_8 jelentése metilcsoport;
- R_6 jelentése $-\text{H}:-\text{H}$, ha R_7 jelentése $\alpha\text{-H}:\beta\text{-R}_{74}$, ahol R_{74}
és R_8 együtt ciklopropilgyűrűt képez;
- R_6 jelentése $\text{R}_{65}:\text{R}_{66}$, ha R_7 jelentése $\text{R}_{75}:\text{R}_{76}$, ahol R_{65}
és R_{66} közül az egyik és R_{75} és R_{76} közül az egyik
kettős kötést képez a kapcsolódó szénatomok között,
és R_{65} és R_{66} közül a másik jelentése hidrogénatom
és R_{75} és R_{76} közül a másik jelentése hidrogénatom,
és R_8 jelentése metilcsoport;
- R_6 jelentése $-\text{H}:-\text{H}$, ha R_7 jelentése $\alpha\text{-R}_{81}:\beta\text{-R}_{82}$, ahol
 R_{81} és R_{82} közül az egyik jelentése hidrogénatom,
és a másik jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcso-

port és R_8 jelentése metilesoport;

R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-R_{91}:\beta-R_{92}$, ahol R_{91} és R_{92} közül az egyik jelentése hidrogénatom és a másik jelentése W , ahol W jelentése alkilrészében 1-6 szénatomos $-O$ -alkil, cikloalkilrészében 3-6 szénatomos $-O$ -cikloalkil, $-O-(CH_2)_n$ -fenil, ahol n értéke 1-6, alkilrészében 1-10 szénatomos $-O-C(O)-$ -alkil, $-O-C(O)$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilesoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-O-C(O)$ -fenil, $-O-C(O)$ -naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilesoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-O-C(O)$ -naftil, $-O-C(O)-O$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilesoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-O-C(O)O$ -fenil, $-O-C(O)O$ -naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilesoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocso-

porttal szubsztituált $-O-C(O)O$ -naftil, alkilrészében 1-10 szénatomos $-O-C(O)O$ -alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos $-O-C(O)-NH$ -alkil, $-O-C(O)-NH$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-O-C(O)-NH$ -fenil, $-O-C(O)-NH$ -naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-O-C(O)-NH$ -naftil, $-O-C(O)OCH_2CHCl_2$, $-O-C(O)OCH_2CCl_3$, $-Si(R^{16})_3$ [ahol R^{16} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, azzal a megszorítással, hogy legalább két R_{16} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport], alkilrészében 1-6 szénatomos $-O-CH_2-O$ -alkil, $-O-CH_2-O-(CH_2)_n$ -fenil, ahol n értéke 1-3, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-O-CH_2-O-(CH_2)_n$ -fenil, ahol n értéke 1-3, vagy $-O-CH_2-O-CH_2-C-X_qH_{3-q}$ képletű csoport, ahol q értéke 0-3 és X jelentése halogénatom, és R_8 jelentése metilcsoport;

R_{30} jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, vagy
 $-O-C(O)CH_3$ képletű csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R_2 jelentése $-NHC(O)C_6H_5$ képletű csoport, R_4 jelentése hidroxilcsoport, R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom és R_1 jelentése fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R_2 jelentése $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ képletű csoport, R_1 jelentése fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, R_4 jelentése hidroxilcsoport és R_3 és R_5 jelentése hidrogénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R_6 jelentése $R_{65}:R_{66}$, ha R_7 jelentése $R_{75}:R_{76}$, ahol R_{65} és R_{66} közül az egyik, és R_{75} és R_{76} közül az egyik kettős kötést képez a kapcsolódó szénatomok között és R_{65} és R_{66} közül a másik jelentése hidrogénatom és R_{75} és R_{76} közül a másik jelentése hidrogénatom, és R_8 jelentése metilcsoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}-\Delta^{12,13}$ -izotaxol és 10-acetil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}-\Delta^{12,13}$ -izotaxoter.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-R_{71}:\beta-R_{72}$,

ahol R_{71} és R_{72} közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése $-X_7$, ahol X_7 jelentése halogénatom vagy azidocsoport, és R_8 jelentése metilcsoport.

7. A 6. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező 7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izotaxol, 7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izotaxol, 10-acetil-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izotaxoter és 10-acetil-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izotaxoter.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-H: \beta-R_{74}$, ahol R_{74} és R_8 együtt ciklopropilgyűrűt képez.

9. A 8. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izotaxol és 10-acetil-7-dezoxi-7 β ,8 β - $\Delta^{12,13}$ -izotaxoter.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-R_{81}: \beta-R_{82}$, ahol R_{81} és R_{82} közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése hidroxilcsoport, R_8 jelentése metilcsoport.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-R_{91}: \beta-R_{92}$, ahol R_{91} és R_{92} közül az egyik jelentése hidrogénatom és a másik jelentése W, ahol W jelentése alkilrészében 1-6 szénatomos -O-alkil, cikloalkilrészében 3-6 szénatomos

-O-cikloalkil, -O-(CH₂)_n-fenil, ahol n értéke 1-6, alkilrészében 1-10 szénatomos -O-C(O)-alkil, -O-C(O)-fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metilcsoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált -O-C(O)-fenil, -O-C(O)-naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metilcsoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált -O-C(O)-O-fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metilcsoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált -O-C(O)O-naftil, alkilrészében 1-10 szénatomos -O-C(O)O-alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos -O-C(O)-NH-alkil, -O-C(O)-NH-fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metilcsoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált -O-C(O)-NH-fe-

nil, $-O-C(O)-NH$ -naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-O-C(O)-NH$ -naftil, $-O-C(O)OCH_2CHCl_2$, $-O-C(O)OCH_2CCl_3$, $-Si(R^{16})_3$ [ahol R^{16} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport], alkilrészében 1-6 szénatomos $-O-CH_2-O$ -alkil, $-O-CH_2-O-(CH_2)_n$ -fenil, ahol n értéke 1-3, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-O-CH_2-O-(CH_2)_n$ -fenil, ahol n értéke 1-3, vagy $-O-CH_2-O-CH_2-C-X_qH_{3-q}$ képletű csoport, ahol q értéke 0-3 és X jelentése halogénatom, és R_8 jelentése metilcsoport.

12. A 11. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében W jelentése propionilcsoport, $-O-(2,2$ -diklór-etil)-karbonát, $-O-(2$ -klór-etil)-karbonát, $-O$ -metil, $-O$ -propil, $-O$ -allil, $-O$ -metoxi-metil, $-O$ -etoxi-metil, $-O$ -metoxi-etoxi-metil, $-O$ -benzil-oxi-metil, $-O-(2,2,2$ -triklór-etoxi)-metil vagy $-O-(2,2,2$ -triklór-etoxi)-metoxi-metil képletű csoport.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező:

7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

10-acetil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
2'-szukcinil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(β -alanil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-formiát,
2'-glutaril-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-[-C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(β -szulfopropionil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(2-szulfoetil-amido)-szukcinil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(3-szulfopropil-amido)-szukcinil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(trietyl-szilil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(t-butyl-dimetil-szilil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(N,N-dietyl-amino-propionil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(N,N-dimetil-glicil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(glicil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-alanil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-leucil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-izoleucil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-valil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-fenil-alanil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-prolil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-lizil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-glutamil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
2'-(L-arginil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,
7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

- 2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7-fluor-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-szukcinil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(β -alanil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-formiát,
- 2'-glutaril-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-[-C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-dezoxi-7-fluor-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(β -szulfopropionil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(2-szulfoetil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,
- 2'-(3-szulfopropil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7-fluor-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(trietyl-szilil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(t-butyl-dimetyl-szilil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(N,N-dietyl-amino-propionil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,
- 2'-(N,N-dimetyl-glicil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(glicil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-alanil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-leucil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-izoleucil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-valil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-fenil-alanil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-propil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-lizil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-glutamil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- 2'-(L-arginil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
- N-debenzoil-N-tetrahidropirán-4-il-oxi-karbonil-7-dezoxi-
-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-pivaloil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-n-hexil-amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7 α -fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-oxi}-karbonil]-7-dezoxi-7 β -fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-szukcinil-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(β -alanil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-formiát,
 2'-glutaril-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-[-C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-dezoxi-7 α -
 -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.
 2'-(β -szulfopropionil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(2-szulfoetil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7 α -fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(3-szulfopropil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7 α -fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(trietyl-szilil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(t-butyl-dimetil-szilil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-
 -taxol,
 2'-(N,N-dietyl-amino-propionil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -
 -izo-taxol,
 2'-(N,N-dimetil-glicil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(glicil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-alanil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-leucil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-izoleucil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

- 2'-(L-valil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-fenil-alanil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-prolil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-lizil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-glutamil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-arginil)-7-dezoxi-7 α -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-szukcinil-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(β -alanil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-formiát,
 2'-glutaril-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-[C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-dezoxi-7 β -
 -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(β -szulfopropionil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(2-szulfoetil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -
 -izo-taxol,
 2'-(3-szulfopropil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7 β -fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(trietyl-szilil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(t-butyl-dimetil-szilil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-
 -taxol,
 2'-(N,N-dietyl-amino-propionil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -
 -izo-taxol,
 2'-(N,N-dimetil-glicil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(glicil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-alanil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-leucil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-izoleucil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-valil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-fenil-alanil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-prolil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

- 2'-(L-lizil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-glutamil)-7-dezoxi-7 β -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-arginil)-7-dezoxi-7 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-[{(2,2,2-triklór-etil)-oxi} -karbonil]-7-dezoxi-7 β ,8 β -
 -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-szukcinil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(β -alanil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol-for-
 miát,
 2'-glutaril-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-[-C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-dezoxi-7 β ,8 β -
 -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(β -szulfopropionil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-
 -taxol,
 2'-(2-szulfoetil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(3-szulfopropil-amido)-szukcinil-7-dezoxi-7 β ,8 β -me-
 -tano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(trietyl-szilil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(t-butyl-dimetil-szilil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -
 -izo-taxol,
 2'-(N,N-dietyl-amino-propionil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(N,N-dimetil-glicil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-
 -taxol,
 2'-(glicil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-alanil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-leucil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 2'-(L-izoleucil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

R₁ jelentése metilcsoport, -C₆H₅ képletű csoport vagy fenilcsoport, amely egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alko-

xicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituálva lehet, valamint 2-furil-csoport, 2-tienilcsoport, 1-naftilcsoport, 2-naftilcsoport vagy 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, $-NHC(O)H$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)$ -alkil, $-NHC(O)$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-NHC(O)$ -fenil, $-NHC(O)C(CH_3)=CHCH_3$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(O)OCH_2$ -fenil, $-NH_2$, $-NH SO_2$ -4-metil-fenil, $-NHC(O)(CH_2)_3COOH$, $-NHC(O)$ -4- (SO_3H) -fenil, $-OH$, $-NHC(O)$ -1-adamantil, $-NHC(O)O$ -3-tetrahidro-furanil, $-NHC(O)O$ -4-tetrahidro-piranil, $-NHC(O)CH_2C(CH_3)_3$, $-NHC(O)C(CH_3)_3$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)O$ -alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos $-NHC(O)NH$ -alkil, $-NHC(O)NHPh$, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-NHC(O)NHPh$, cikloalkilrészében 3-8 szénatomos $-NHC(O)$ -cikloalkil, $-NHC(O)OC(CH_2CH_3)_2CH_3$,

-NHC(O)OC(CH₃)₂CH₂Cl, -NHC(O)OC(CH₃)₂CH₂CH₃
képletű csoport, ftálimidocs csoport, -NHC(O)-1-fenil-
-1-ciklopentil, -NHC(O)-1-metil-1-ciklohexil,
-NHC(S)NHC(CH₃)₃ vagy -NHC(O)NHCC(CH₃)₃
képletű csoport,

- R₃ jelentése hidrogénatom, -NHC(O)-fenil vagy
-NHC(O)OC(CH₃)₃ képletű csoport, azzal a megszo-
rítással, hogy R₁ és R₂ közül az egyik jelentése hid-
rogénatom, és a másik jelentése hidrogénatomtól el-
térő,
- R₄ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport,
-OAc (-OC(O)CH₃), -OC(O)OCH₂C(Cl)₃,
-OCOCH₂CH₂NH₃⁺ HCOO⁻, -NHC(O)fenil,
-NHC(O)OC(CH₃)₃ képletű csoport,
-OCOCH₂CH₂COOH képletű csoport vagy ennek far-
makológiailag alkalmazható sója, -OCO(CH₂)₃COOH
képletű csoport vagy ennek farmakológiailag alkal-
mazható sója, -OC(O)-Z-C(O)-R' képletű csoport
[ahol Z jelentése -CH₂CH₂ képletű etiléncsoport,
-CH₂CH₂CH₂ képletű propiléncsoport, -CH=CH- kép-
letű csoport, 1,2-ciklohexáncsoport vagy 1,2-fenilén-
csoport, R' jelentése hidroxilcsoport, hidroxilbázis,
-NR'₂R'₃, -OR'₃, -SR'₃, -OCH₂C(O)NR'₄R'₅ képletű
csoport, ahol R'₂ jelentése hidrogénatom vagy metil-
csoport, R'₃ jelentése -(CH₂)_nNR'₆R'₇ vagy
-(CH₂)_nN⁺R'₆R'₇R'₈X⁻ képletű csoport, ahol n értéke
1-3, R'₄ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos
alkilcsoport, R'₅ jelentése hidrogénatom, 1-4 széna-
tomos alkilcsoport, benzilcsoport, hidroxil-etil-cso-

port, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ képletű csoport vagy dimetil-amino-etil-csoport, R'_6 és R'_7 jelentése metilcsoport, etilcsoport vagy benzilcsoport vagy R'_6 és R'_7 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt pirrolidinocsoportot, piperidinocsoportot, morfolinocsoportot vagy N-metil-piperizino-csoportot képez, R'_8 jelentése metilcsoport, etilcsoport vagy benzilcsoport, X^- jelentése halogenidion, a bázis NH_3 , $(\text{HOC}_2\text{H}_4)_3\text{N}$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{NH}$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$, N-metil-glükamin, NaOH vagy KOH],

valamint $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^2\text{R}^3$ képletű csoport [ahol n értéke 1-3, R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport],

valamint $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}'')\text{NH}_2$ képletű csoport [ahol R'' jelentése hidrogénatom, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2$ -fenil, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ képletű csoport],

valamint prolin aminosav-maradék, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-\text{Y}^-$ vagy $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-\text{Y}^+$ képletű csoport, ahol Y^+ jelentése Na^+ vagy $\text{N}^+(\text{Bu})_4$,

valamint $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ képletű csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, azzal a megszorítással, hogy R_4 és R_5 közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése hidrogénatomtól eltérő,

- R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-R_{71}:\beta-R_{72}$, ahol R_{71} és R_{72} közül az egyik jelentése hidrogénatom, a másik jelentés $-X_7$, ahol X_7 jelentése halogénatom vagy azidocsoport, és R_8 jelentése metilcsoport;
- R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-H:\beta-R_{74}$, ahol R_{74} és R_8 együtt ciklopropilgyűrűt képez;
- R_6 jelentése $R_{65}:R_{66}$, ha R_7 jelentése $R_{75}:R_{76}$, ahol R_{65} és R_{66} közül az egyik és R_{75} és R_{76} közül az egyik kettős kötést képez a kapcsolódó szénatomok között, és R_{65} és R_{66} közül a másik jelentése hidrogénatom és R_{75} és R_{76} közül a másik jelentése hidrogénatom, és R_8 jelentése metilcsoport;
- R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-R_{81}:\beta-R_{82}$, ahol R_{81} és R_{82} közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport és R_8 jelentése metilcsoport;
- R_6 jelentése $-H:-H$, ha R_7 jelentése $\alpha-R_{91}:\beta-R_{92}$, ahol R_{91} és R_{92} közül az egyik jelentése hidrogénatom és a másik jelentése W , ahol W jelentése alkilrészében 1-6 szénatomos $-O$ -alkil, cikloalkilrészében 3-6 szénatomos $-O$ -cikloalkil, $-O-(CH_2)_n$ -fenil, ahol n értéke 1-6, alkilrészében 1-10 szénatomos $-O-C(O)$ -alkil, $-O-C(O)$ -fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosán 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-O-C(O)$ -fenil, $-O-C(O)$ -naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosán 1-4 szénatomos

alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált -O-C(O)-naftil, -O-C(O)-O-fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált -O-C(O)O-fenil, -O-C(O)O-naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált -O-C(O)O-naftil, alkilrészében 1-10 szénatomos -O-C(O)O-alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos -O-C(O)-NH-alkil, -O-C(O)-NH-fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált -O-C(O)-NH-fenil, -O-C(O)-NH-naftil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált -O-C(O)-NH-naftil,

$-O-C(O)OCH_2CHCl_2$, $-O-C(O)OCH_2CCl_3$, $-Si(R^{16})_3$
[ahol R^{16} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy
5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, azzal a megszorí-
tással, hogy legalább két R_{16} jelentése 1-6 szénatomos
alkilcsoport], alkilrészében 1-6 szénatomos
 $-O-CH_2-O$ -alkil, $-O-CH_2-O-(CH_2)_n$ -fenil, ahol n értéke
1-3, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos
alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, ha-
logénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal,
trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-ami-
no-csoporttal, vagy nitrocssoporttal szubsztituált
 $-O-CH_2-O-(CH_2)_n$ -fenil, ahol n értéke 1-3, vagy
 $-O-CH_2-O-CH_2-C-X_qH_{3-q}$ képletű csoport, ahol q érté-
ke 0-3 és X jelentése halogénatom, és R_8 jelentése
metilcsoport;

R_{30} jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, vagy
 $-O-C(O)CH_3$ képletű csoport.

15. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét
képező:

10-acetil-7-dezoxi-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

10-acetil-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

10-acetil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxoter,

13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin (III) 7,

10-deacetil-13-(Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bak-
katin III (8),

7-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin
III (12),

2'-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7-fluor-

$\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (13),
2'-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -
-metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (14),
2'-Troc-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (15),
13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-bakkatin III (16),
13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (17),
13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-
-bakkatin III (18),
7-TES-13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)- β -fenil-izoszeri-
nil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-bakkatin III (32a),
13-(N-(t-butyl-amino-karbonil)- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-bakkatin III (32b),
7-etoxi-metil-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -izo-
-bakkatin III (41) vagy
7-metoxi-metil-13-(N-Boc- β -fenil-izoszerinil)- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-bakkatin III (66).

16. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező:

N-debenzoil-N-tetrahidrofurán-3-il-oxi-karbonil-7-dezoxi-
-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(1-adamantoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-fenil-amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -meta-
no- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(1-metil-1-ciklohexanoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(1-fenil-1-ciklopentanoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-ftalimido-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-t-butil-amino-tio-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-t-amil-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-neopentil-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(2-klór-1,1-dimetil-etil)-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(3-metil-3-pentil)-oxi-karbonil-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-tetrahidropirán-4-il-oxi-karbonil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-pivaloil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-n-hexil-amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(1-metil-1-ciklohexanoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(1-fenil-1-ciklopentanoil)-7-dezoxi-7-

-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-ftalimido-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-tiokarbonil-7-dezoxi-7-fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-amil-oxi-karbonil-7-dezoxi-7-fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-neopentil-oxi-karbonil-7-dezoxi-7-fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(2-klór-1,1-dimetil-etil)-oxi-karbonil-7-
 -dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(3-metil-3-pentil)-oxi-karbonil-7-dezoxi-7-
 -fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(1-fenil-1-ciklohexanoil)- 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(1-fenil-1-ciklopentanoil)- 7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-ftalimido-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-butil-amino-tiokarbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-t-amil-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -
 -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-neopentil-oxi-karbonil-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(2-klór-1,1-dimetil-etil)-oxi-karbonil-7-
 -dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol vagy
 N-debenzoil-N-(3-metil-3-pentil)-oxi-karbonil-7-dezoxi-
 - $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.

17. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező:

3'-deszfenil-3'-(2-furil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(2-tienil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(1-naftil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(2-naftil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(4-bróm-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -
-metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -meta-
no- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(4-nitro-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
 $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano-

$\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metoxi-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,

N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-
 fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-me-
 toxi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-
 metoxi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metoxi-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-me-
 toxi-fenil)-7-dezoxi-7 β ,8 β -metano- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-furil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-tienil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-ta-
 xol,
 3'-deszfenil-3'-(1-naftil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-ta-
 xol,
 3'-deszfenil-3'-(2-naftil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-ta-
 xol,
 3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
 -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-
 -taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-bróm-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-
 -taxol,
 3'-deszfenil-3'-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor-
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-nitro-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-
 -taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-
 -taxol,

N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metoxi-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor-
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-
-klór-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-meto-
xi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-me-
toxi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-

-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-
 -klór-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-
 -fluor-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-
 fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-me-
 toxi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-
 -metoxi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metoxi-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-me-
 toxi-fenil)-7-dezoxi-7-fluor- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-furil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-tienil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(1-naftil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(2-naftil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -
 -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-klór-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-
 -taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-bróm-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-
 -taxol,
 3'-deszfenil-3'-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
 - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 3'-deszfenil-3'-(4-nitro-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-
 -taxol,

3'-deszfenil-3'-(4-fluor-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-
-taxol,
N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-t-butil-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metoxi-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ -
- $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -
-izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-
-klór-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-fluor-
-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-meto-
xi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-metil-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-me-
toxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-fluor-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-

-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-klór-
 -fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butyl-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-
 -klór-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butyl-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-
 -fluor-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-klór-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-metoxi-
 fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-bróm-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-me-
 toxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-t-butyl-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-
 -metoxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol,
 N-debenzoil-N-(4-metoxi-benzoil)-3'-deszfenil-3'-(4-me-
 toxi-fenil)-7-dezoxi- $\Delta^{6,7}$ - $\Delta^{12,13}$ -izo-taxol.

18. (8) általános képletű vegyületek, a képletben
 X^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 1-3 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom, 1-3
 szénatomos alkil-tio-csoport, trifluor-metil-csoport,
 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoport, benzil-oxi-
 -metil-csoport, cianocsoport, azidocsoport vagy nitro-
 csoport,
 R_{30} és R_{34} jelentése azonos vagy különböző, és lehet al-
 kilrészében 1-6 szénatomos -OC(O)-alkil, alkilrészé-
 ben 1-6 szénatomos -OC(O)O-alkil, -OC(O)OCH₂CX₃,
 (ahol X jelentése halogénatom),
 -OC(O)OCH₂CH₂SiR₂₀ (ahol R₂₀ jelentése 1-6 szén-
 atomos alkilcsoport) vagy -OSi(R₁₆)₃ képletű csoport

(ahol R_{16} jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport).

19. A 18. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező:

7-[O-2-(3-metil-butyl)-dimetil-szilil]-izo-bakkatin III,
 7-(O-tri-n-butyl-szilil)-izo-bakkatin III,
 7-(O-ciklohexil-dimetil-szilil)-izo-bakkatin III,
 7-(O-izopropil-dietil-szilil)-izo-bakkatin III vagy
 7-(O-cikloheptil-dimetil-szilil)-izo-bakkatin III.

20. (8') általános képletű vegyületek, a képletben X^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport, trifluor-metil-csoport, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoport, benzil-oxi-metil-csoport, cianocsoport, azidocsoport vagy nitro-csoport,

R_{30} és R_{34} jelentése azonos vagy különböző, és lehet alkilrészében 1-6 szénatomos -OC(O)-alkil, alkilrészében 1-6 szénatomos -OC(O)O-alkil, -OC(O)OCH₂CX₃, (ahol X jelentése halogénatom), -OC(O)OCH₂CH₂SiR₂₀ (ahol R₂₀ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport) vagy -OSi(R₁₆)₃ képletű csoport (ahol R₁₆ jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport),

azzal a megszorítással, hogy legalább egy R_{20} jelentése szekunder alkilcsoport vagy cikloalkilcsoport.

21. A 20. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező:

7-[O-2-(3-metil-butyl)-dimetil-szilil]-bakkatin III,

7-(O-tri-n-butyl-szilil)-bakkatin III,

7-(O-ciklohexil-dimetil-szilil)-bakkatin III,

7-(O-izopropil-dietil-szilil)-bakkatin III vagy

7-(O-cikloheptil-dimetil-szilil)-bakkatin III.

22. Eljárás (I-1) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve, hogy egy (7) általános képletű oxazolidin-származékot szabad sav formában (8) általános képletű bakkatin-származékkal reagáltatunk dehidratálószer jelenlétében, a képletekben*

R_{30} és R_{34} jelentése egymástól függetlenül alkilrészében

1-6 szénatomos -OC(O)-alkil, alkilrészében 1-6 szénatomos -OC(O)O-alkil, -OC(O)OCH₂CX₃ (ahol X jelentése halogénatom), -OC(O)OCH₂CH₂SiR₂₀ (ahol R_{20} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport) vagy -OSi(R₁₆)₃ képletű csoport (ahol R_{16} jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport),

X² jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport,

1-3 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-3

szénatomos alkil-tio-csoport, trifluor-metil-csoport,

2-6 szénatomos dialkil-amino-csoport, benzil-oxi-

-metil-csoport, cianocsoport, azidocsoport vagy nitro-csoport,

R_1 jelentése metilcsoport, $-C_6H_5$ képletű csoport vagy fenilcsoport, amely egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituálva van, valamint 2-furilcsoport, 2-tienilcsoport, 1-naftilcsoport, 2-naftilcsoport, vagy 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport,

R_{11} jelentése fenilcsoport, amely alkilrészeiben 1-2 szénatomos $-(O-alkil)_n$ képletű csoporttal szubsztituálva van, ahol n értéke 1-3,

R_{12} jelentése $-C(O)H$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-C(O)-$ alkil, $-C(O)-$ fenil, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-C(O)-$ fenil, $-C(O)-C(CH_3)=CHCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2-$ fenil, $-SO_2-4$ -metil-fenil, $-C(O)(CH_2)_3COOH$, $-C(O)-4-(SO_3H)-$ fenil, $-C(O)-1$ -adamantil, $-C(O)O-3$ -tetrahidrofuranil, $-C(O)O-4$ -tetrahidro-piranil, $-C(O)CH_2C(CH_3)_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-C(O)O-$ alkil, alkilrészében 1-10 szénatomos $-C(O)NH-$ alkil, egy-, kettő- vagy háromszorosan

1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-C(O)NHPh$, cikloalkilrészében 3-8 szénatomos $-C(O)$ -cikloalkil, $-C(O)-C(CH_2CH_3)_2CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_2CH_2Cl$, $-C(O)C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-C(O)$ -1-fenil-1-ciklopentil, $-C(O)$ -1-metil-1-ciklohexil, $-C(S)NHC(CH_3)_3$, $-C(O)NHCC(CH_3)_3$ vagy $-C(O)NHPh$ képletű csoport.

23. Eljárás a (I-2) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve, hogy* egy (7) általános képletű oxazolidin-származékot szabad sav formájában (8') általános képletű bakkatin-származékkal reagáltatunk dehidratálószer jelenlétében, a képletekben

R_{30} és R_{34} jelentése egymástól függetlenül alkilrészében

1-6 szénatomos $-OC(O)$ -alkil, alkilrészében 1-6 szénatomos $-OC(O)O$ -alkil, $-OC(O)OCH_2CX_3$ (ahol X jelentése halogénatom), $-OC(O)OCH_2CH_2SiR_{20}$ (ahol R_{20} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport) vagy $-OSi(R_{16})_3$ képletű csoport (ahol R_{16} jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport),

X^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxicssoport, halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport, trifluor-metil-csoport, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoport, benzil-oxi-

-metil-csoport, cianocsoport, azidocsoport vagy nitro-csoport,

R_1 jelentése metilcsoport, $-C_6H_5$ képletű csoport vagy fenilcsoport, amely egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituálva van, valamint 2-furilcsoport, 2-tienilcsoport, 1-naftilcsoport, 2-naftilcsoport, vagy 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport,

R_{11} jelentése fenilcsoport, amely alkilrészeiben 1-2 szénatomos $-(O\text{-alkil})_n$ képletű csoporttal szubsztituálva van, ahol n értéke 1-3,

R_{12} jelentése $-C(O)H$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-C(O)\text{-alkil}$, $-C(O)\text{-fenil}$, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-C(O)\text{-fenil}$, $-C(O)\text{-}C(CH_3)=CHCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2\text{-fenil}$, $-SO_2\text{-4-metil-fenil}$, $-C(O)(CH_2)_3COOH$, $-C(O)\text{-4-(}SO_3H\text{)-fenil}$, $-C(O)\text{-1-adamantil}$, $-C(O)O\text{-3-tetrahidrofuranil}$, $-C(O)O\text{-4-tetrahidro-piranil}$, $-C(O)CH_2C(CH_3)_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-C(O)O\text{-alkil}$, alkilrészében 1-10 szénatomos $-C(O)NH\text{-alkil}$, egy-, kettő- vagy háromszorosan

1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, vagy nitrocsoporttal szubsztituált $-C(O)NHPH$, cikloalkilrészében 3-8 szénatomos $-C(O)$ -cikloalkil, $-C(O)-C(CH_2CH_3)_2CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_2CH_2Cl$, $-C(O)C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-C(O)$ -1-fenil-1-ciklopentil, $-C(O)$ -1-metil-1-ciklohexil, $-C(S)NHC(CH_3)_3$, $-C(O)NHCC(CH_3)_3$ vagy $-C(O)NHPH$ képletű csoport.

24. Eljárás (I-3) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve, hogy* egy (7') általános képletű oxazolin-származékot szabad sav formájában egy (8) általános képletű bakkatin-származékkal reagáltatunk dehidratálószer jelenlétében, a képletekben

R_{30} és R_{34} jelentése azonos vagy különböző, és lehet alkilrészében 1-6 szénatomos $-OC(O)$ -alkil, alkilrészében 1-6 szénatomos $-OC(O)O$ -alkil, $-OC(O)OCH_2CX_3$ (ahol X jelentése halogénatom), $-OC(O)OCH_2CH_2SiR_{20}$ (ahol R_{20} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport) vagy $-OSi(R_{16})_3$ képletű csoport (ahol R_{16} jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport),

X^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxicssoport, halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport, trifluor-metil-csoport, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoport, benzil-oxi-

-metil-csoport, cianocsoport, azidocsoport vagy nitro-csoport,

R_1 jelentése metilcsoport, $-C_6H_5$ képletű csoport vagy fenilcsoport, amely egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituálva van, valamint 2-furilcsoport, 2-tienilcsoport, 1-naftilcsoport, 2-naftilcsoport, vagy 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport,

R'_{11} jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, 1-adamantilcsoport, 3-tetrahidrofuranilcsoport, 4-tetrahidropiranilcsoport vagy $-CH_2C(CH_3)_3$ képletű csoport.

25. Eljárás (I-4) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve, hogy* egy (7') általános képletű oxazolin-származékot szabad sav formájában egy (8') általános képletű bakkatin-származékkal reagáltatunk dehidratálószer jelenlétében, a képletekben

R_{30} és R_{34} jelentése azonos vagy különböző, és lehet alkilrészében 1-6 szénatomos $-OC(O)-$ alkil, alkilrészé-

- ben 1-6 szénatomos $-\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -alkil, $-\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CX}_3$ (ahol X jelentése halogénatom),
 $-\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiR}_{20}$ (ahol R_{20} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport) vagy $-\text{OSi}(\text{R}_{16})_3$ képletű csoport (ahol R_{16} jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport),
- X^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport, trifluor-metil-csoport, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoport, benzil-oxi-metil-csoport, cianocsoport, azidocsoport vagy nitro-csoport,
- R_1 jelentése metilcsoport, $-\text{C}_6\text{H}_5$ képletű csoport vagy fenilcsoport, amely egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocs csoporttal szubsztituálva van, valamint 2-furilcsoport, 2-tienilcsoport, 1-naftilcsoport, 2-naftilcsoport, vagy 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport,
- R'_{11} jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, egy-, kettő- vagy háromszorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, 2-6 szénatomos dialkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy nitrocs csoporttal szubsztituált fenilcsoport, 1-adamantilcsoport, 3-tet-

rahidrofuranilcsoport, 4-tetrahidropiranilcsoport vagy
-CH₂C(CH₃)₃ képletű csoport.

26. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R₂ jelentése -NHC(O)NHC(CH₃)₃ képletű csoport, R₁ jelentése fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, R₄ jelentése hidroxilcsoport és R₃ és R₅ jelentése hidrogénatom.

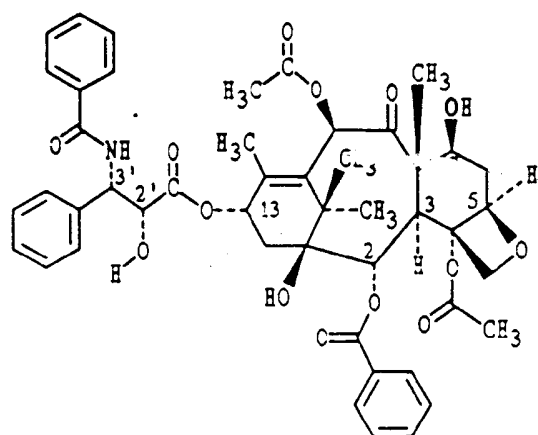
27. (119) képletű vegyület.

A meghatalmazott:

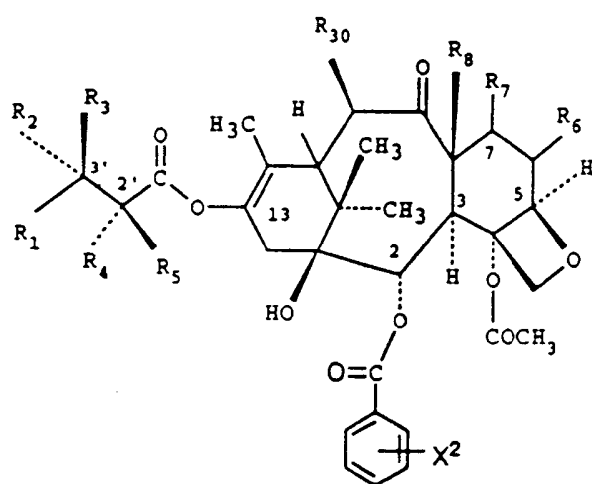
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.

HL
Schläfer László

szabadalmi ügyvivő



(A)

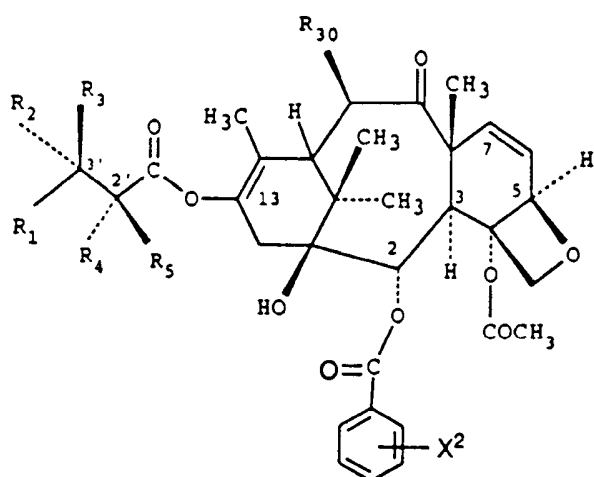


(I)

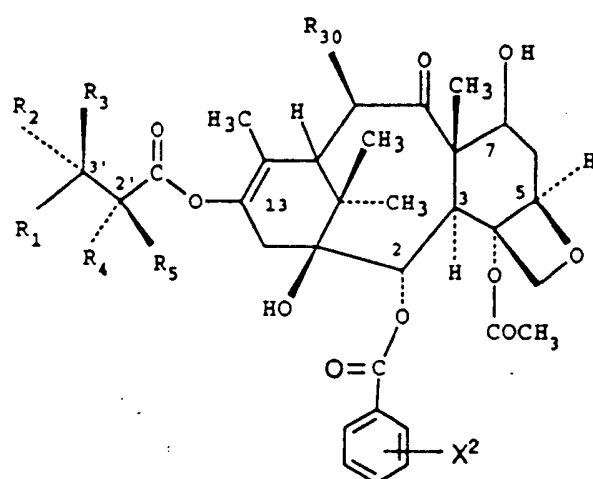
(III a)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3/78



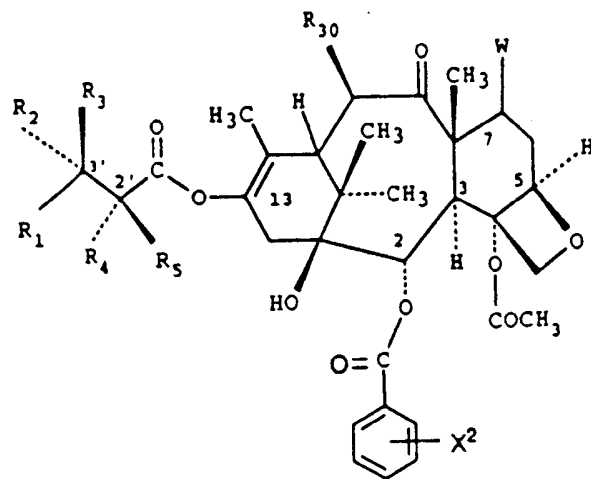
(IVa)



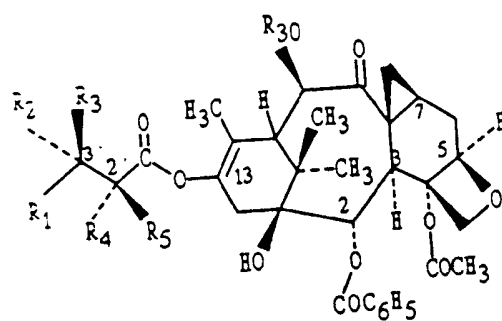
(Va)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

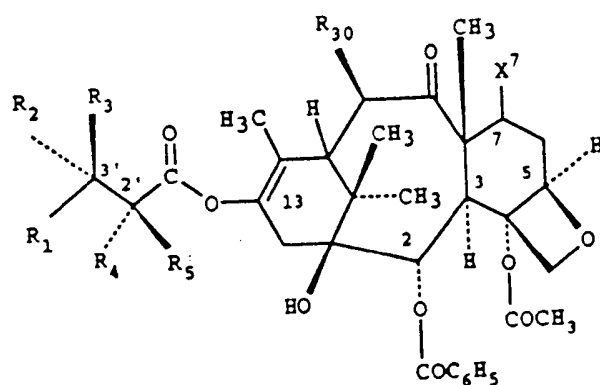
4/78



(VIa)



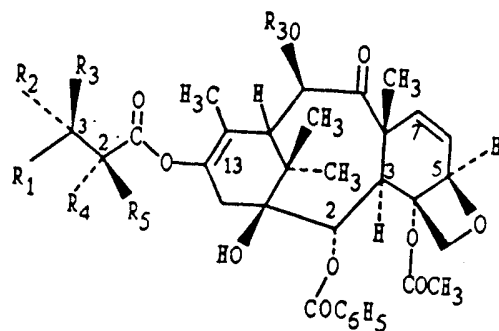
(II)



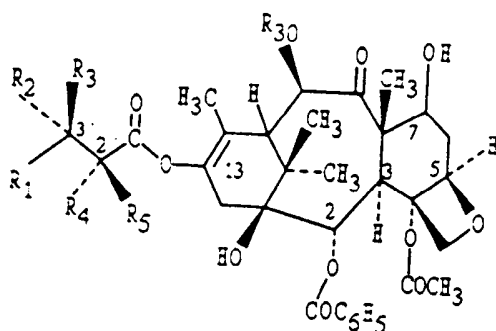
(III)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

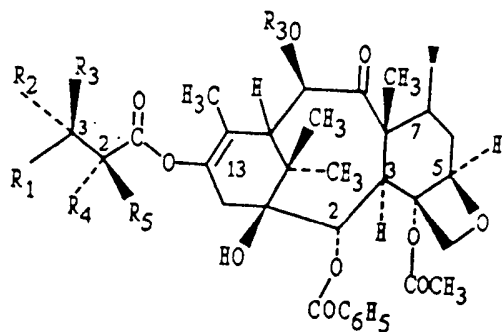
5/78



(IV)



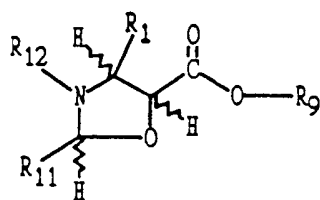
(V)



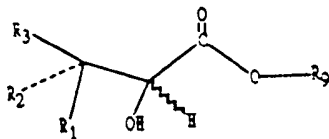
(VI)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

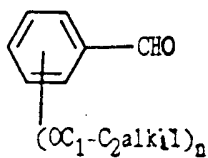
6/78



(5)



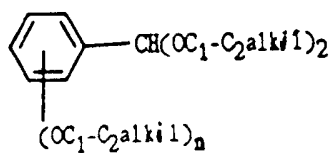
(3)



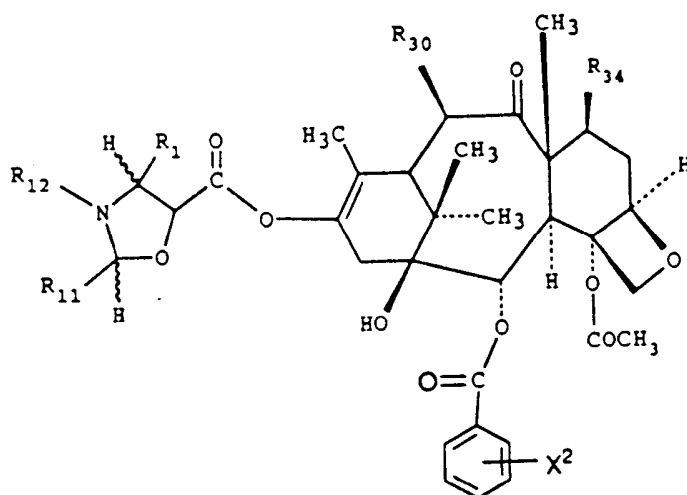
(4A)

7/78

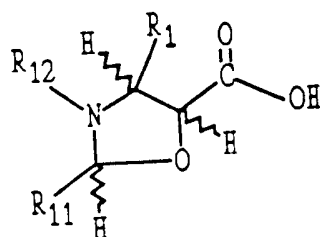
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(4)



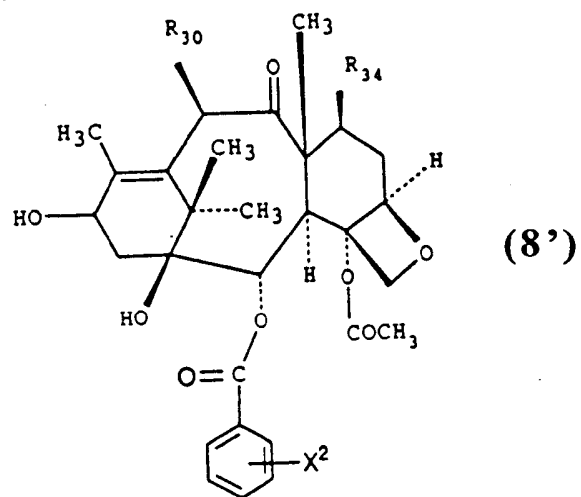
(I-1)



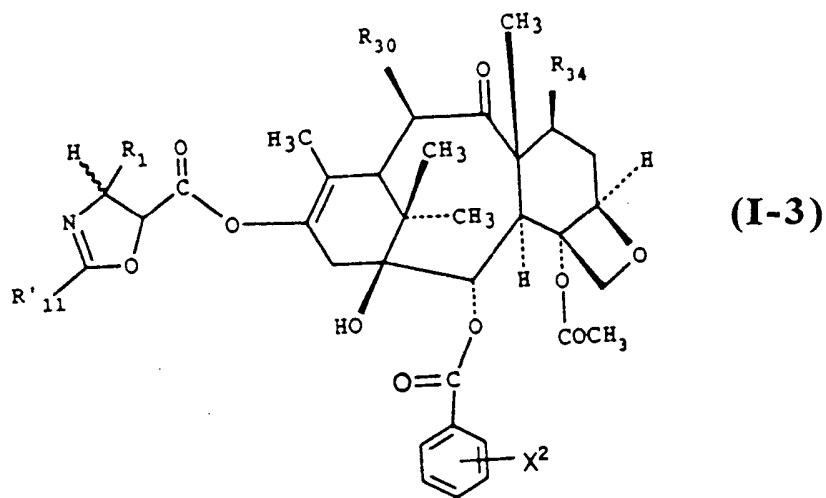
(7)

9/78

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



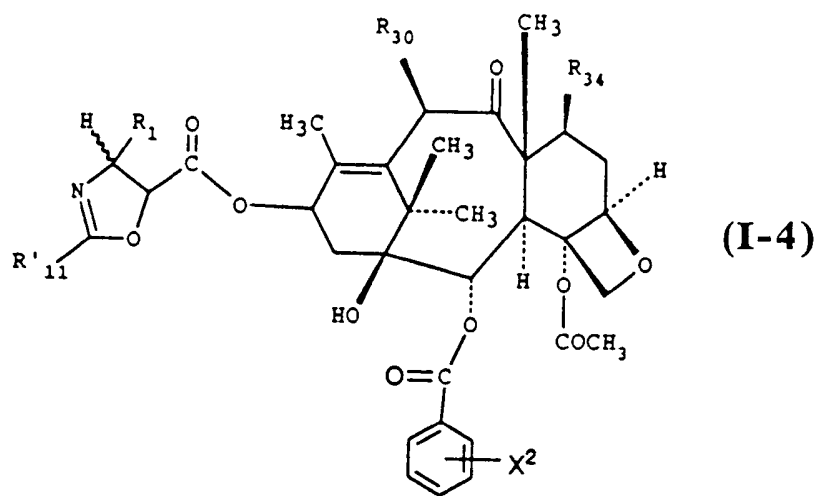
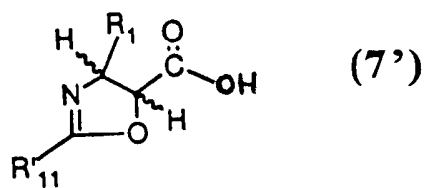
(8')



(I-3)

10/78

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

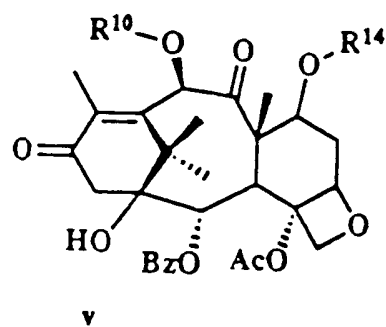
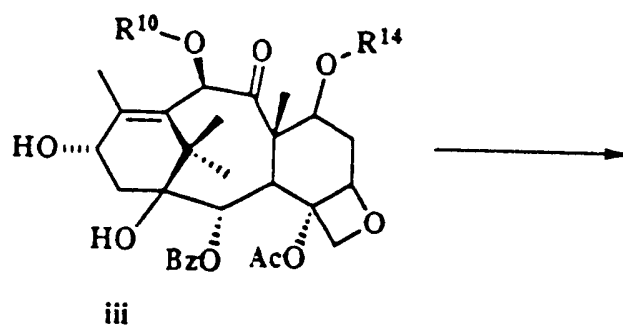
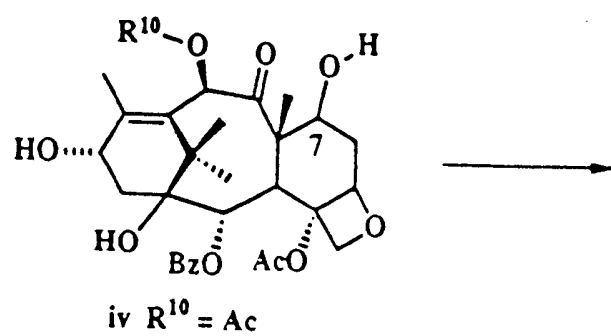




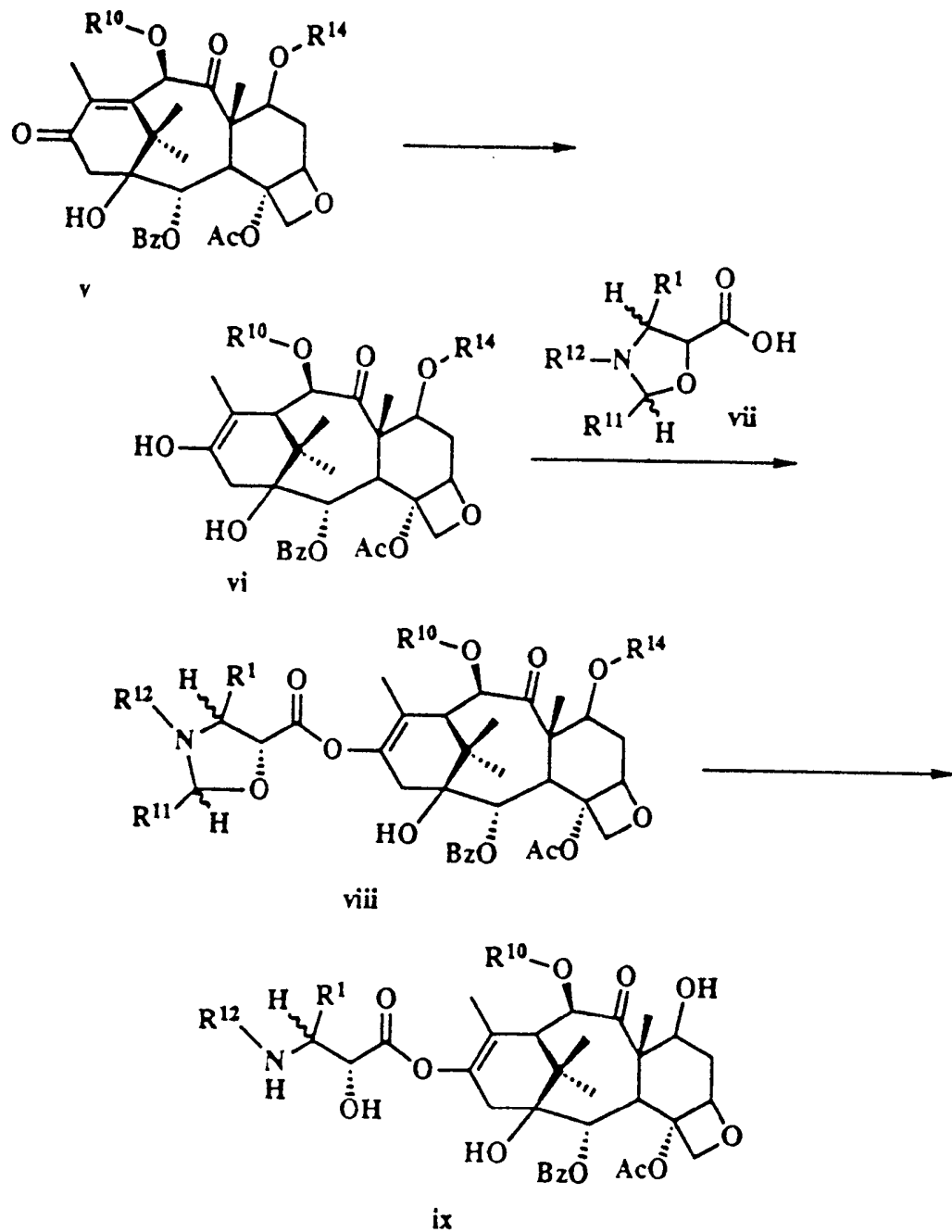
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

12/78

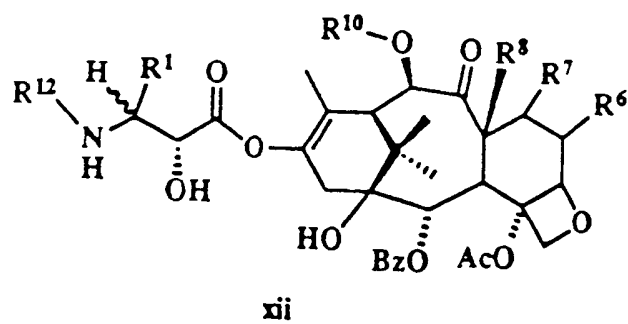
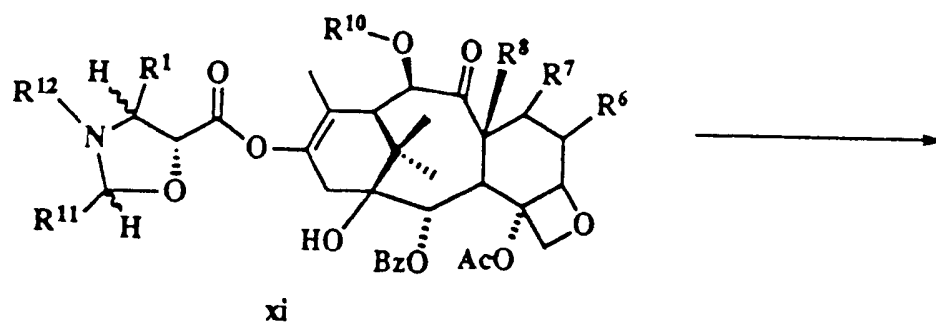
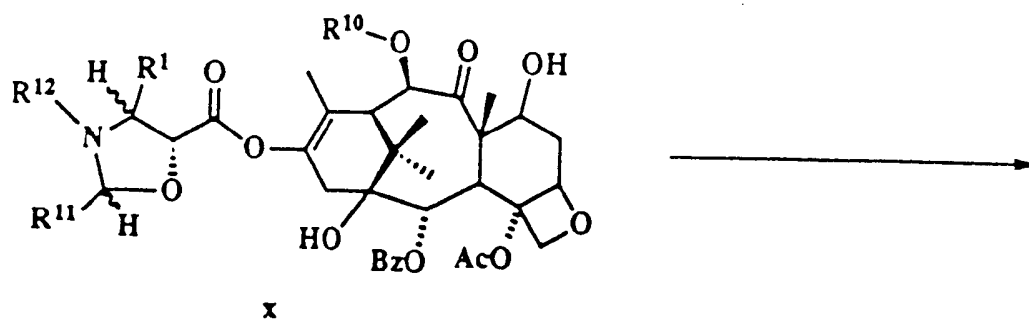
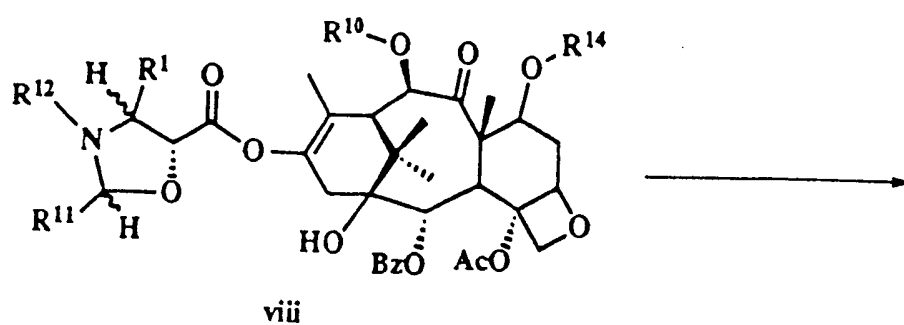
2. reakcióvázlat



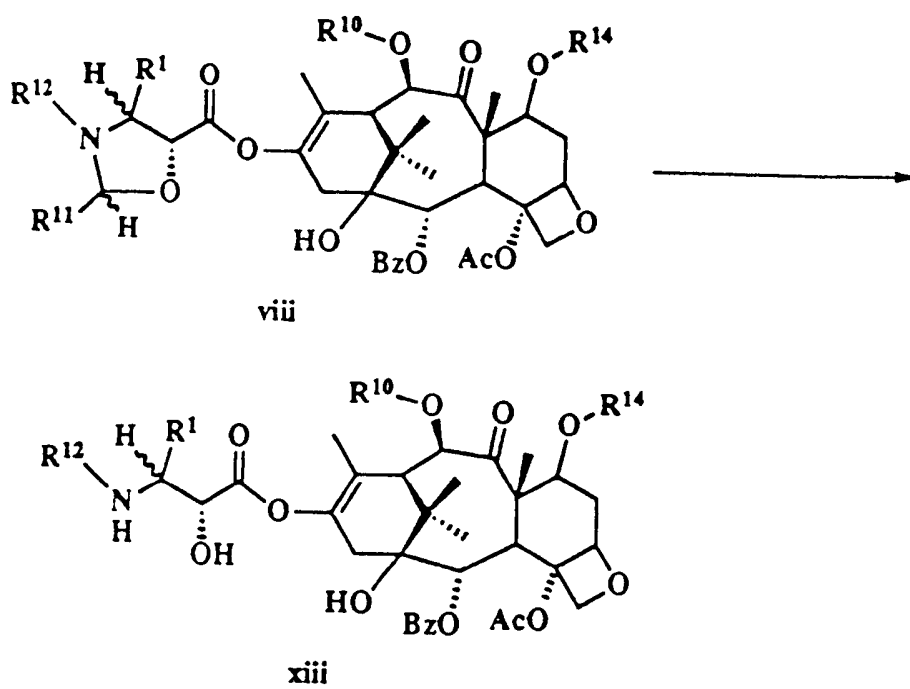
3. reakcióvázlat



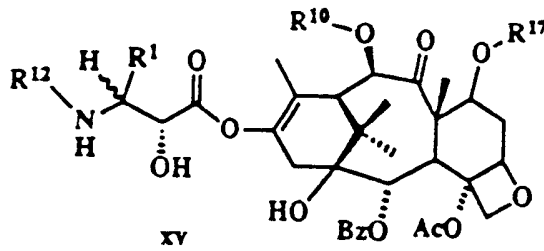
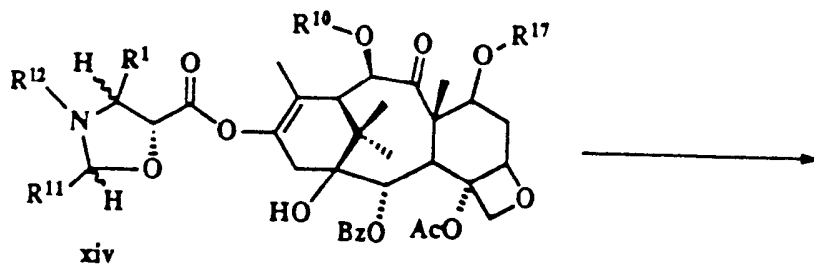
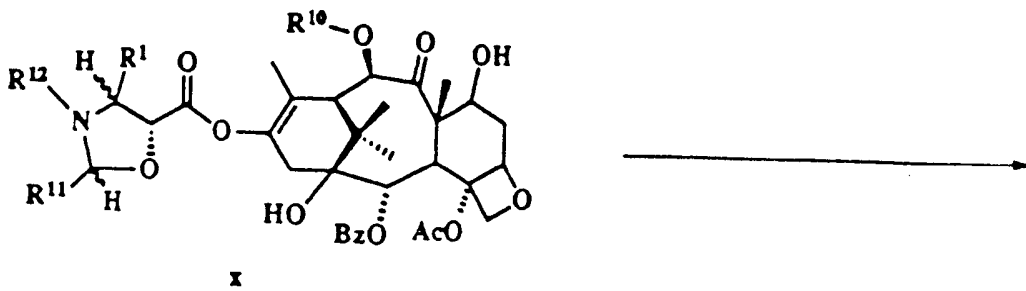
4. reakcióvázlat



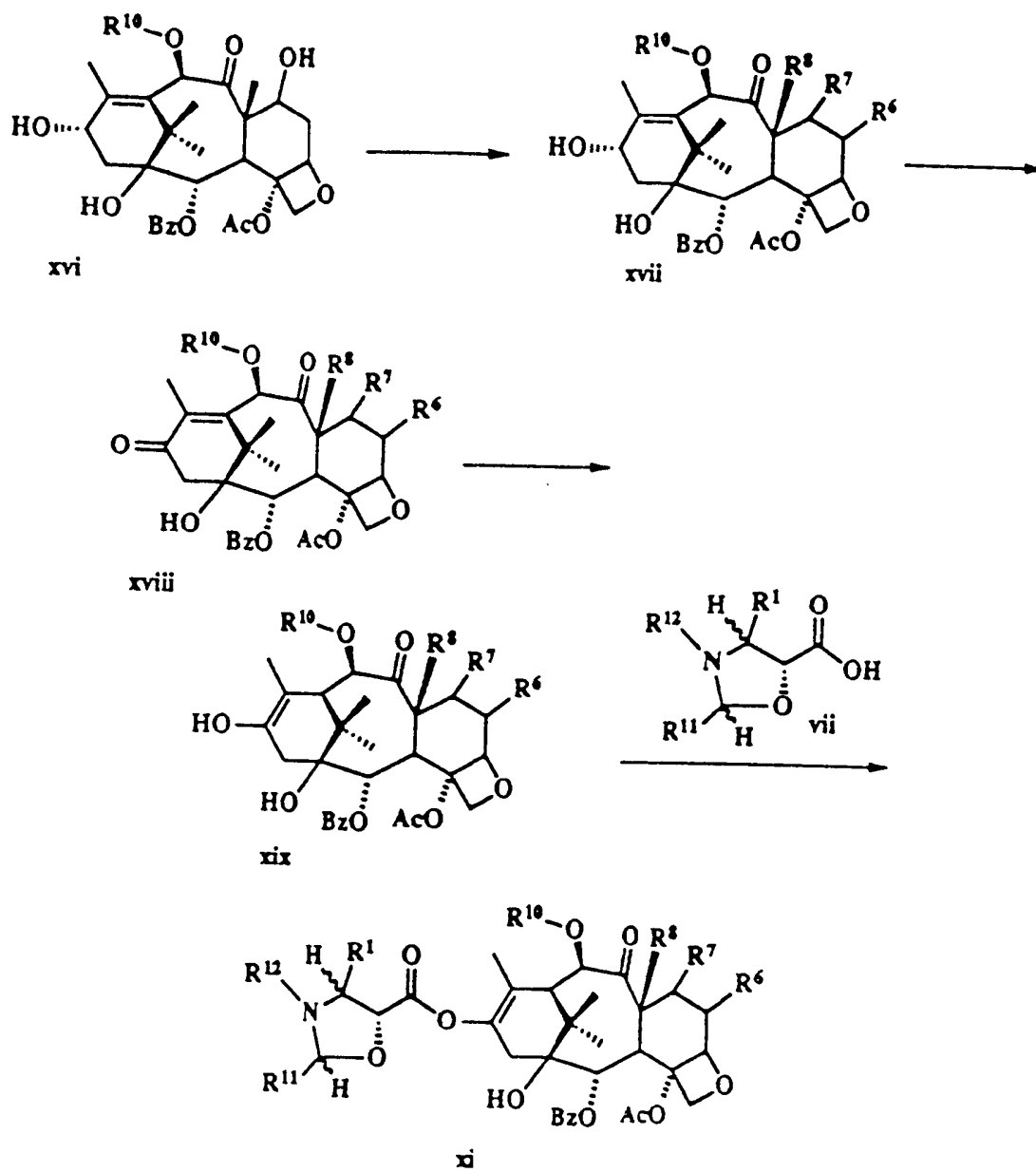
5. reakcióvázlat



6. reakcióvázlat



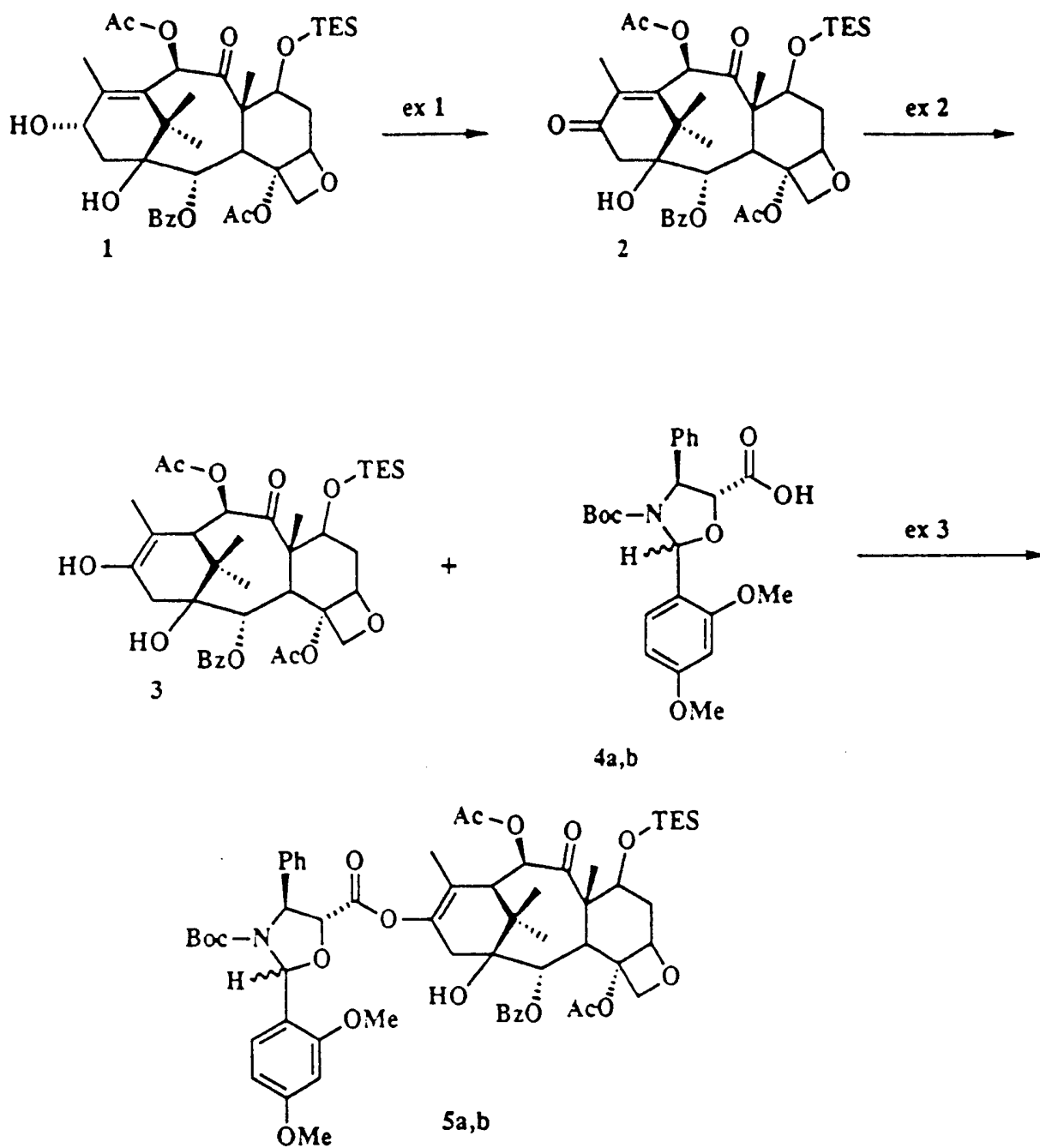
7. reakcióvázlat



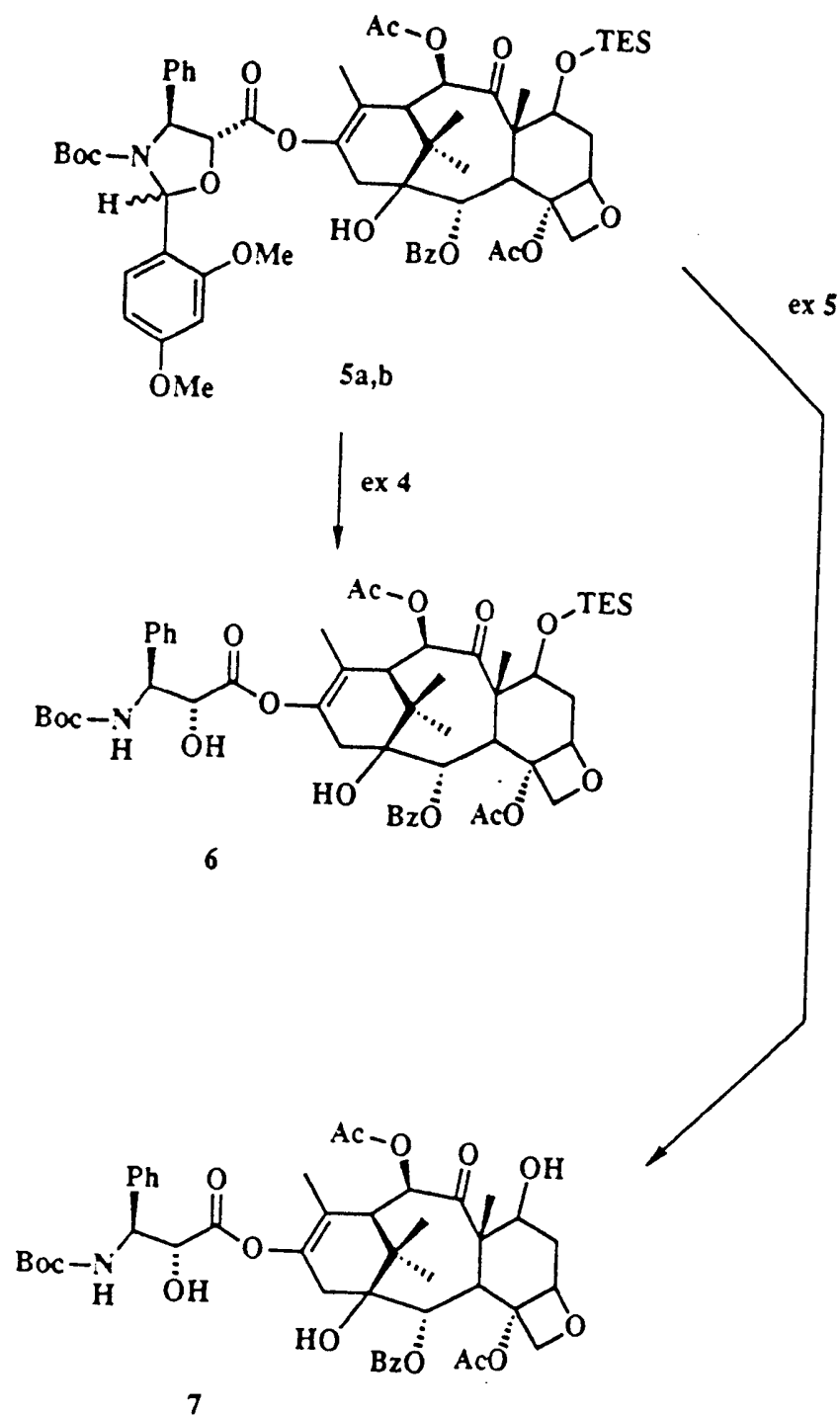
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

18/78

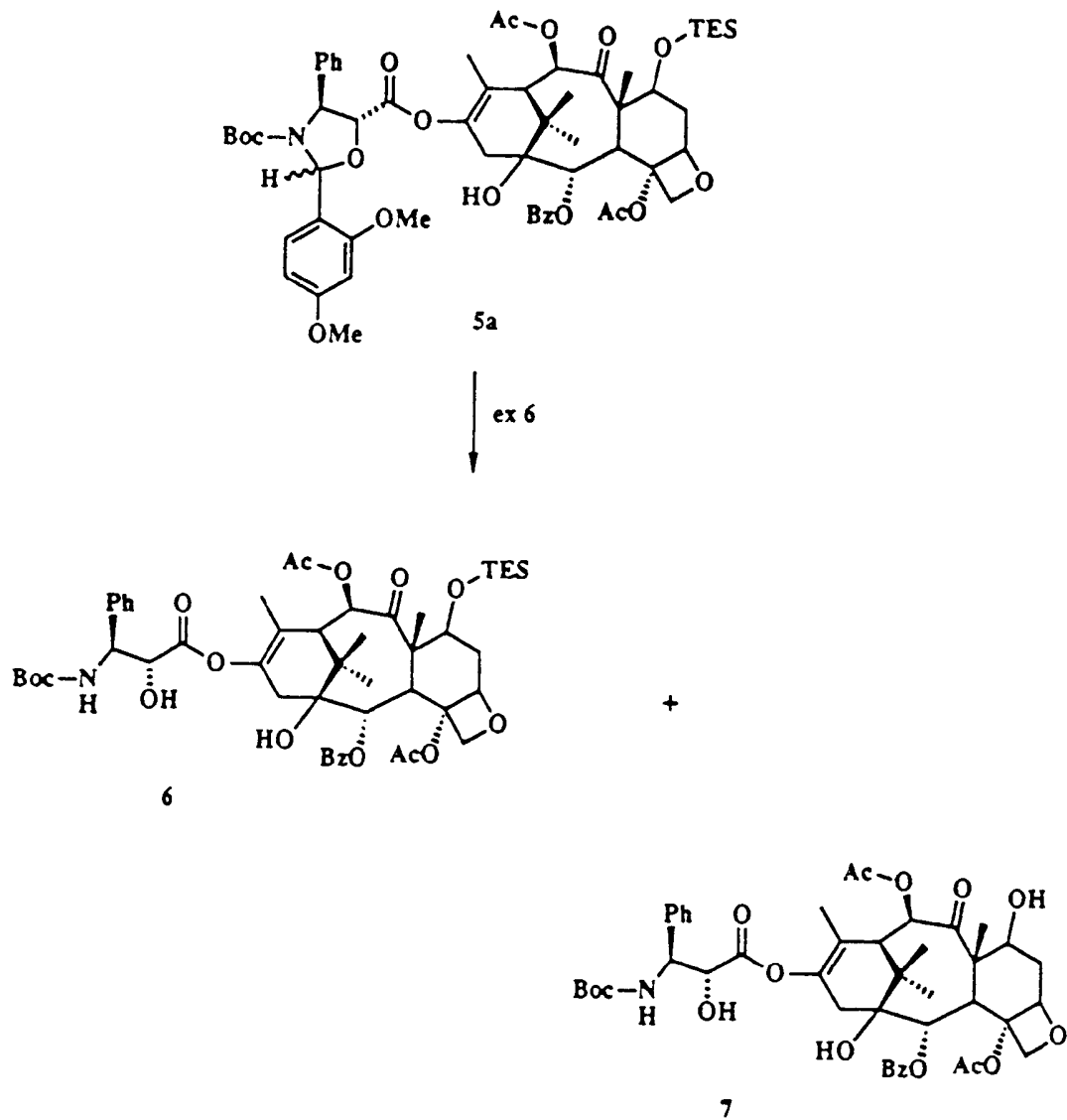
8. reakcióvázlat



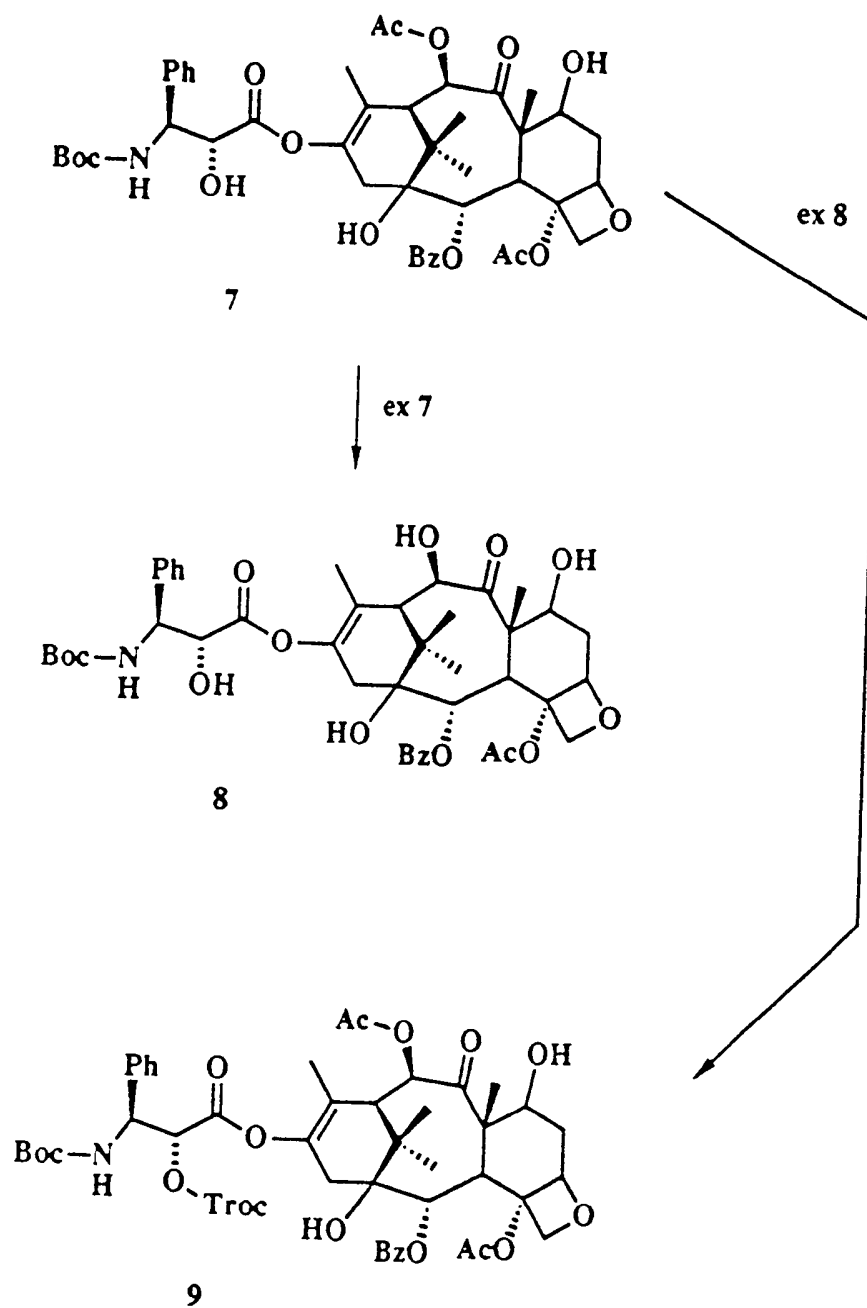
9. reakcióvázlat



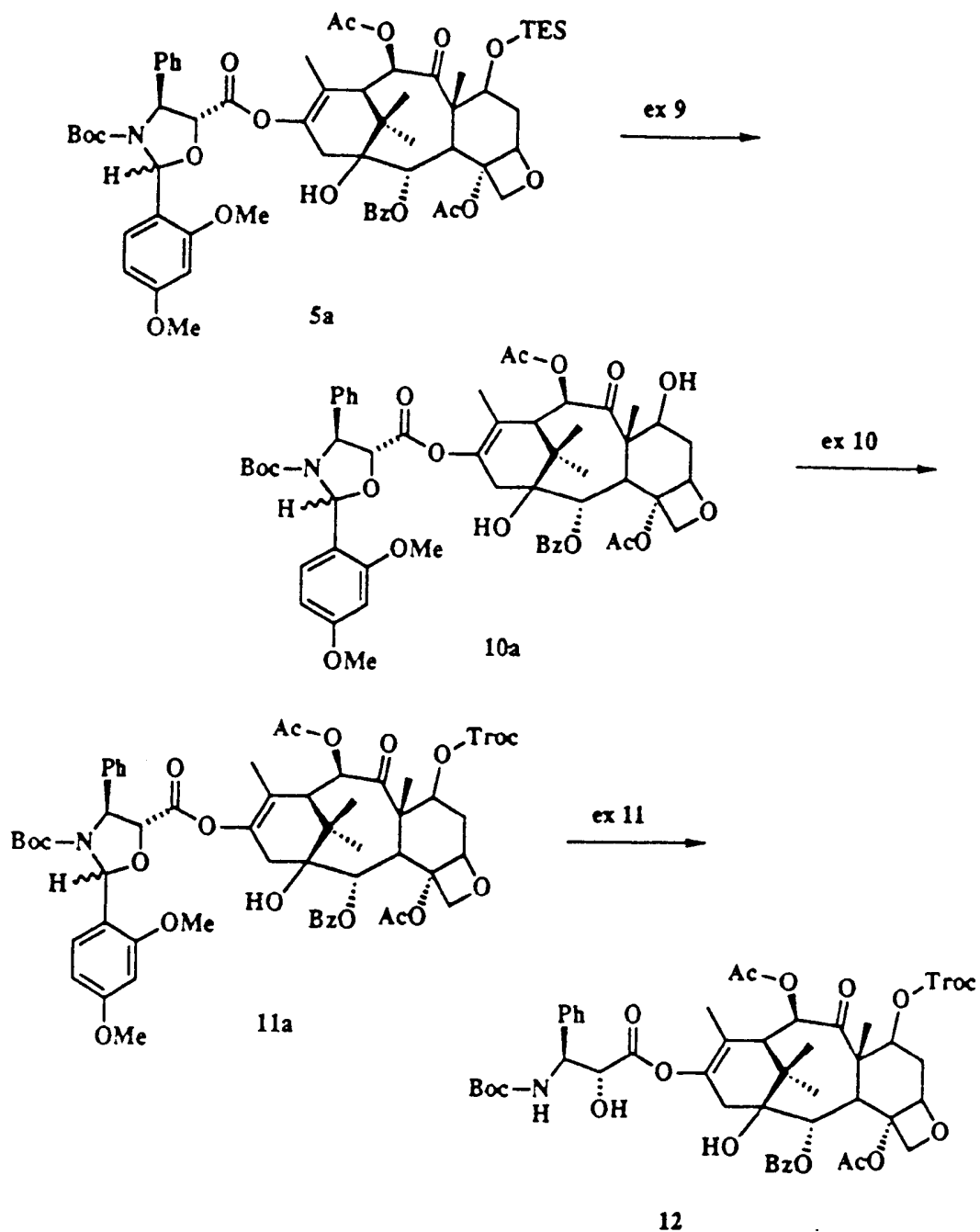
10. reakcióvázlat



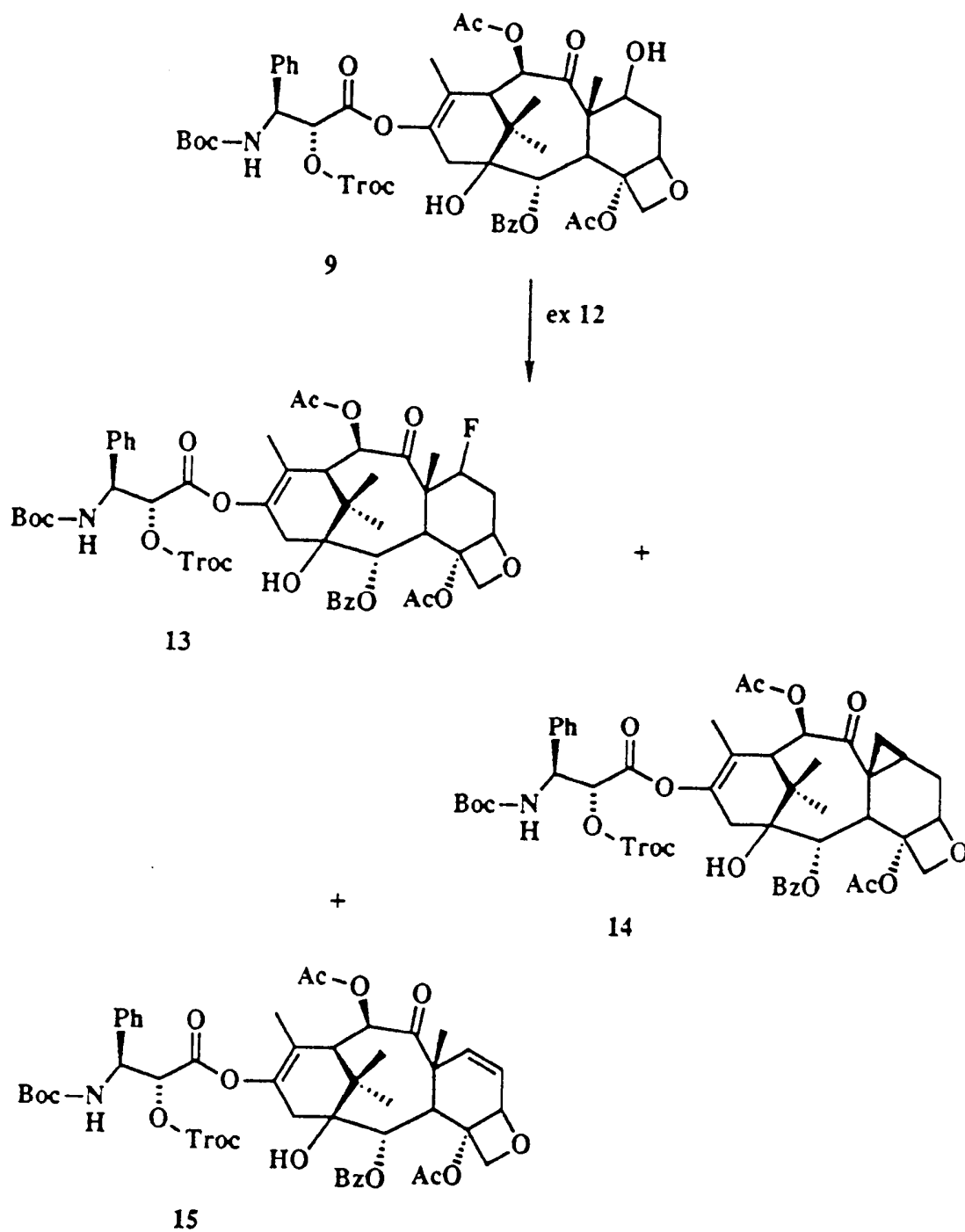
11. reakcióvázlat



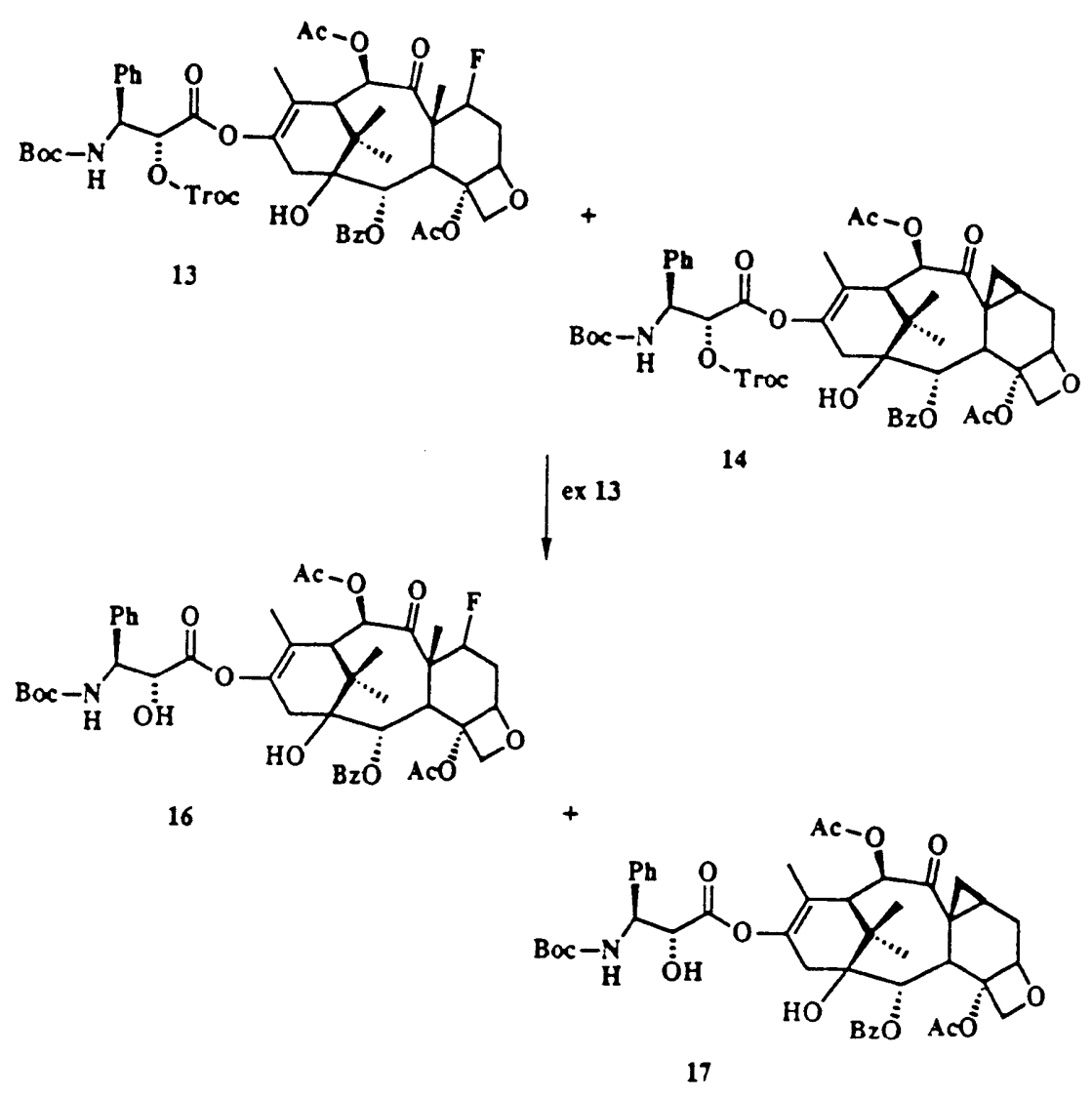
12. reakcióvázlat



13. reakcióvázlat



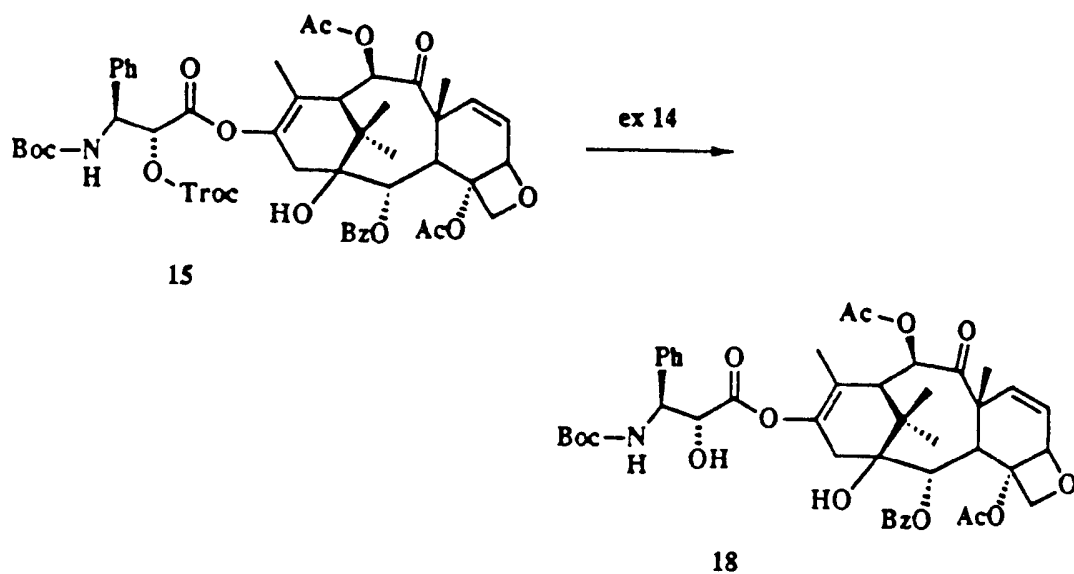
14. reakcióvázlat



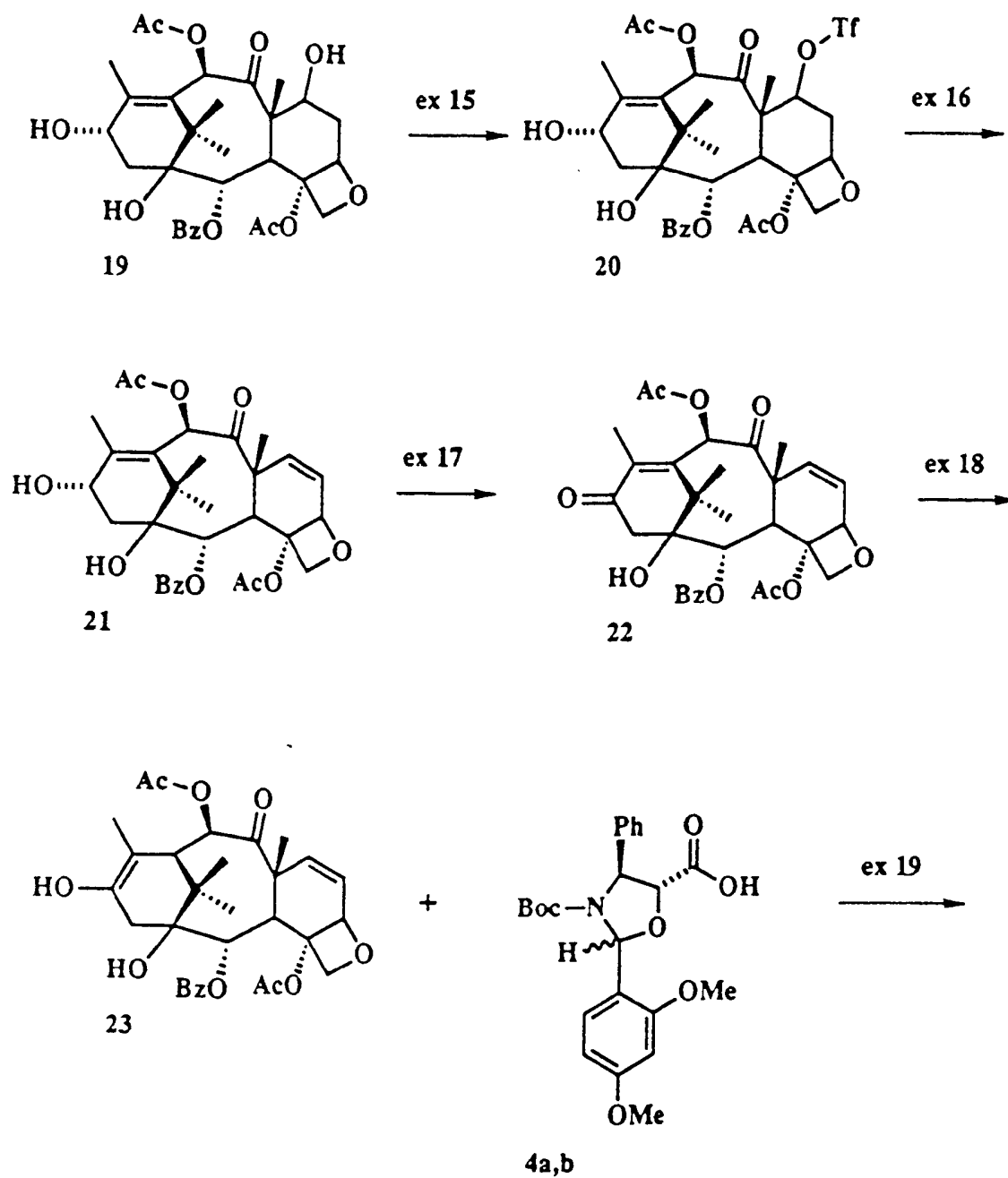
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

25/78

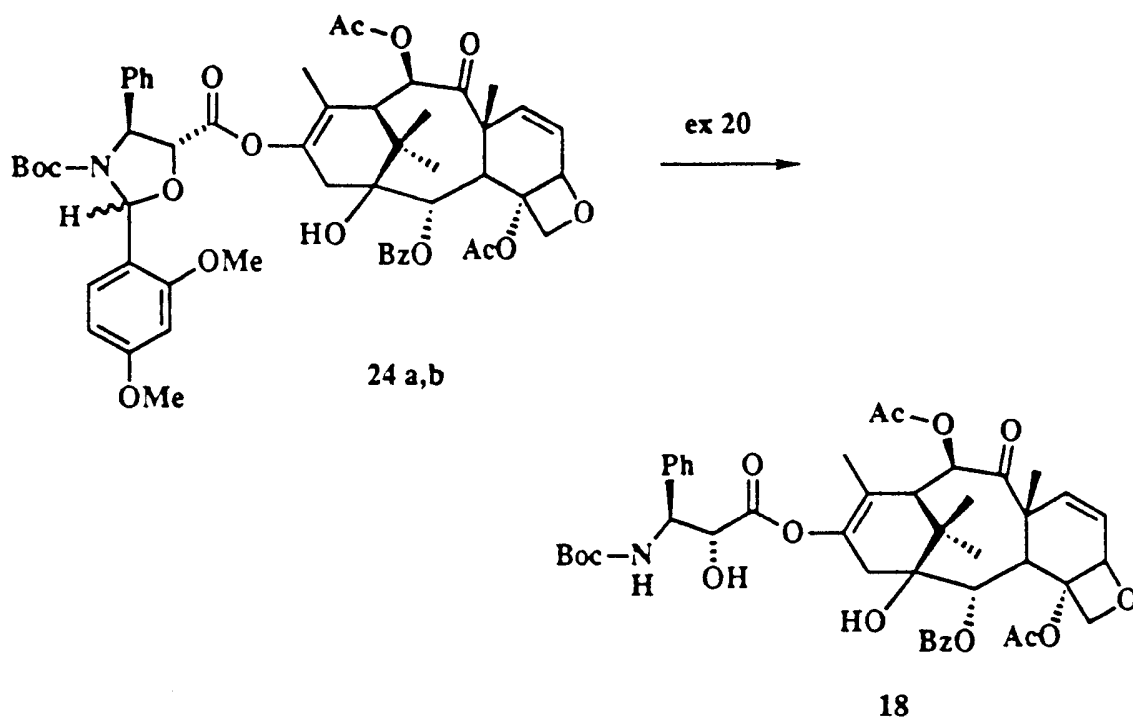
15. reakcióvázlat



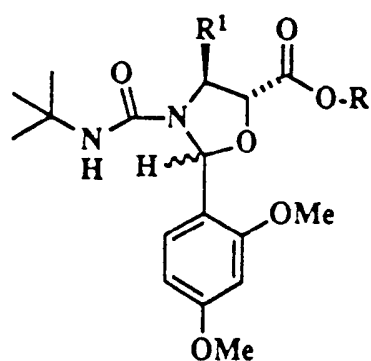
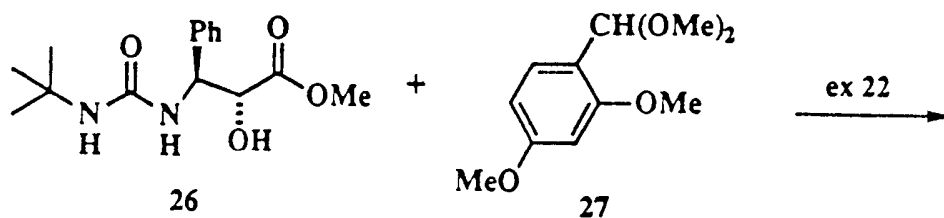
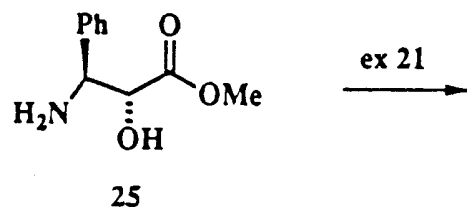
16. reakcióvázlat



17. reakcióvázlat

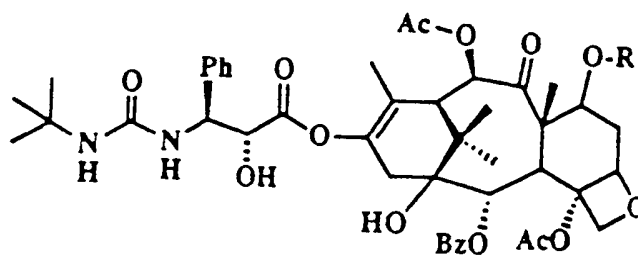
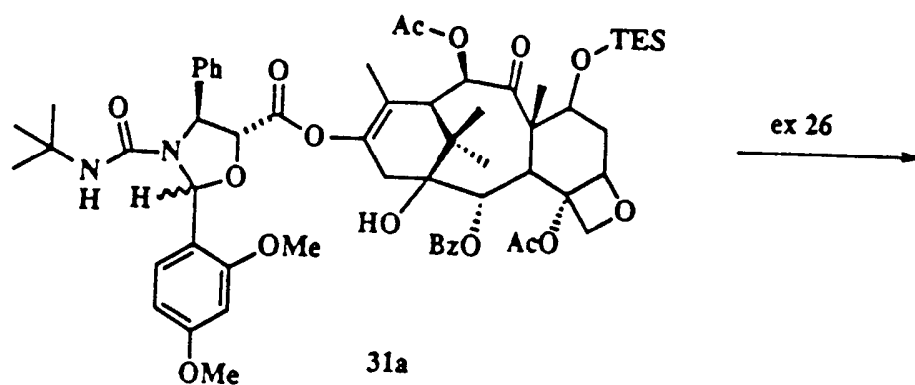
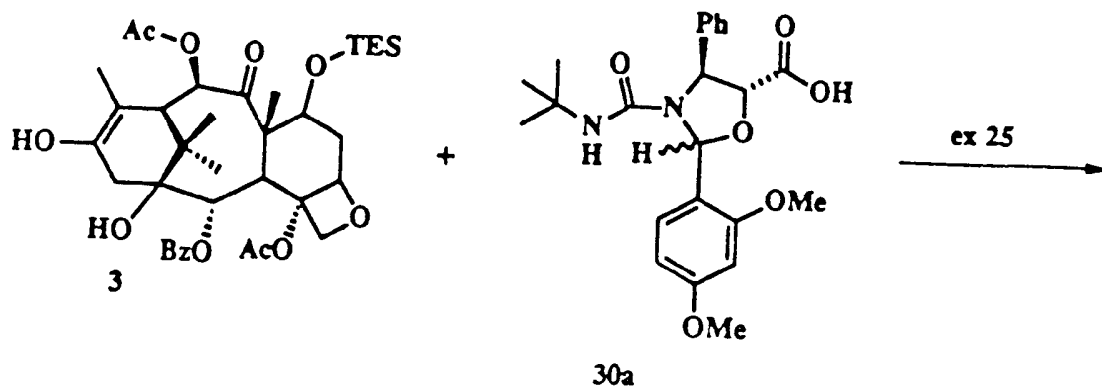


18. reakcióvázlat



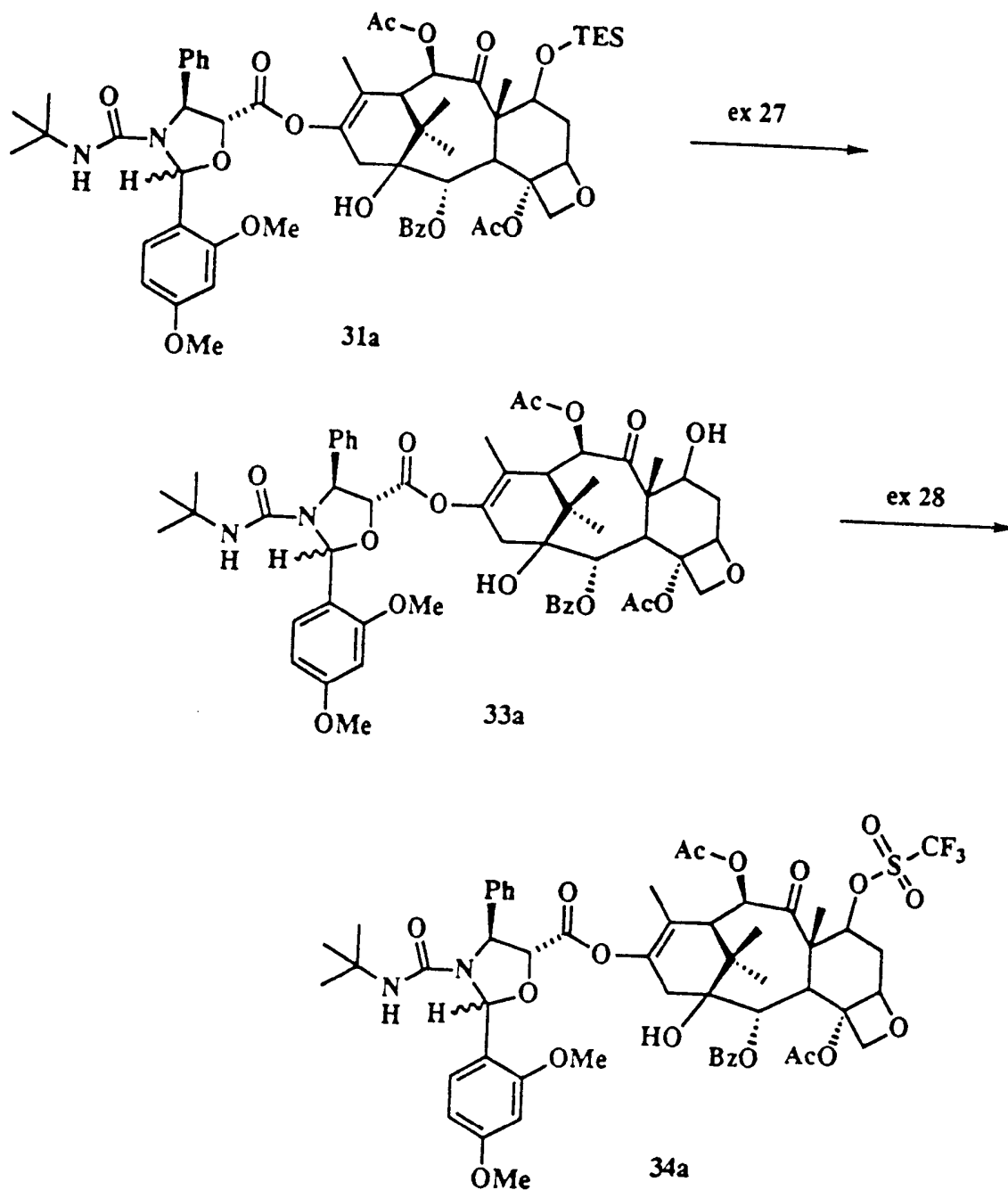
28 a,b R = Me $\rightarrow$ ex 23, 23a
 29 a,b R = K $\rightarrow$ ex 24
 30 a,b R = H $\rightarrow$

19. reakcióvázlat

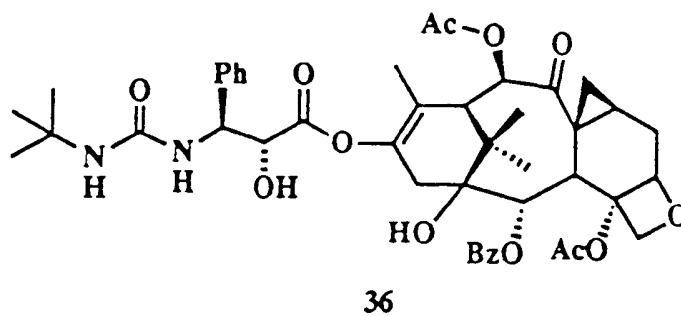
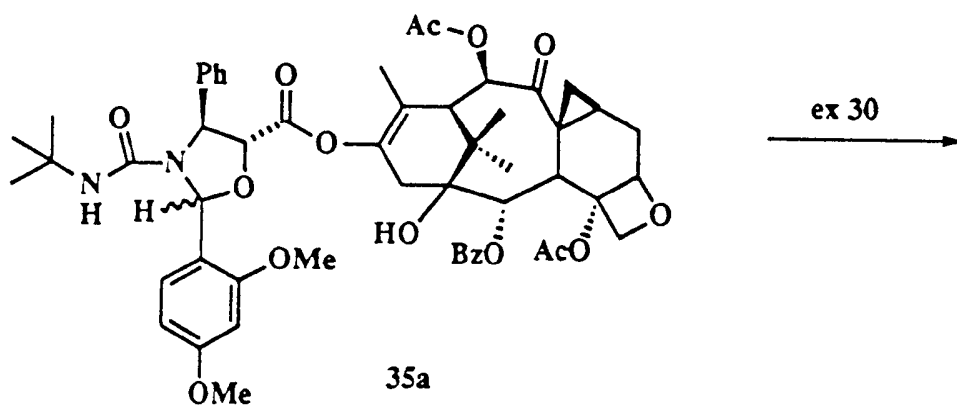
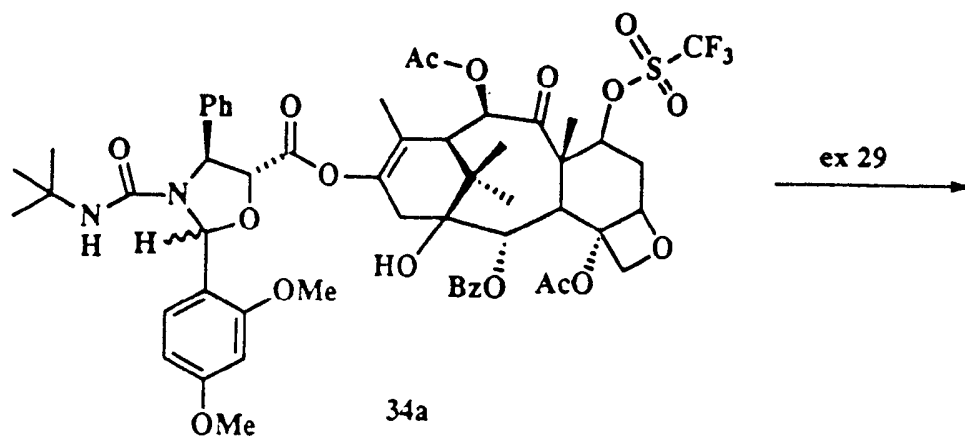


32a R = TES
32b R = H

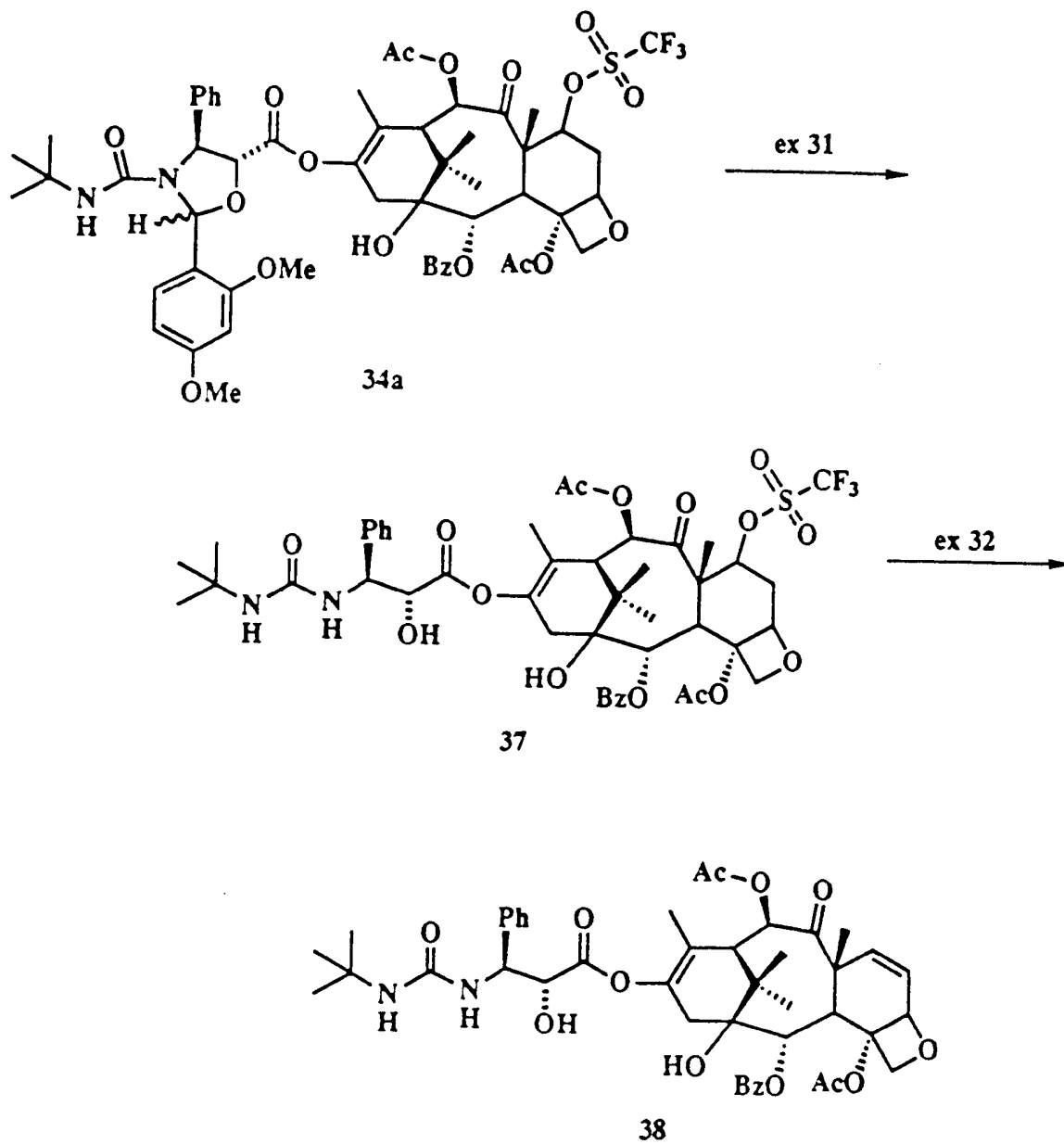
20. reakcióvázlat



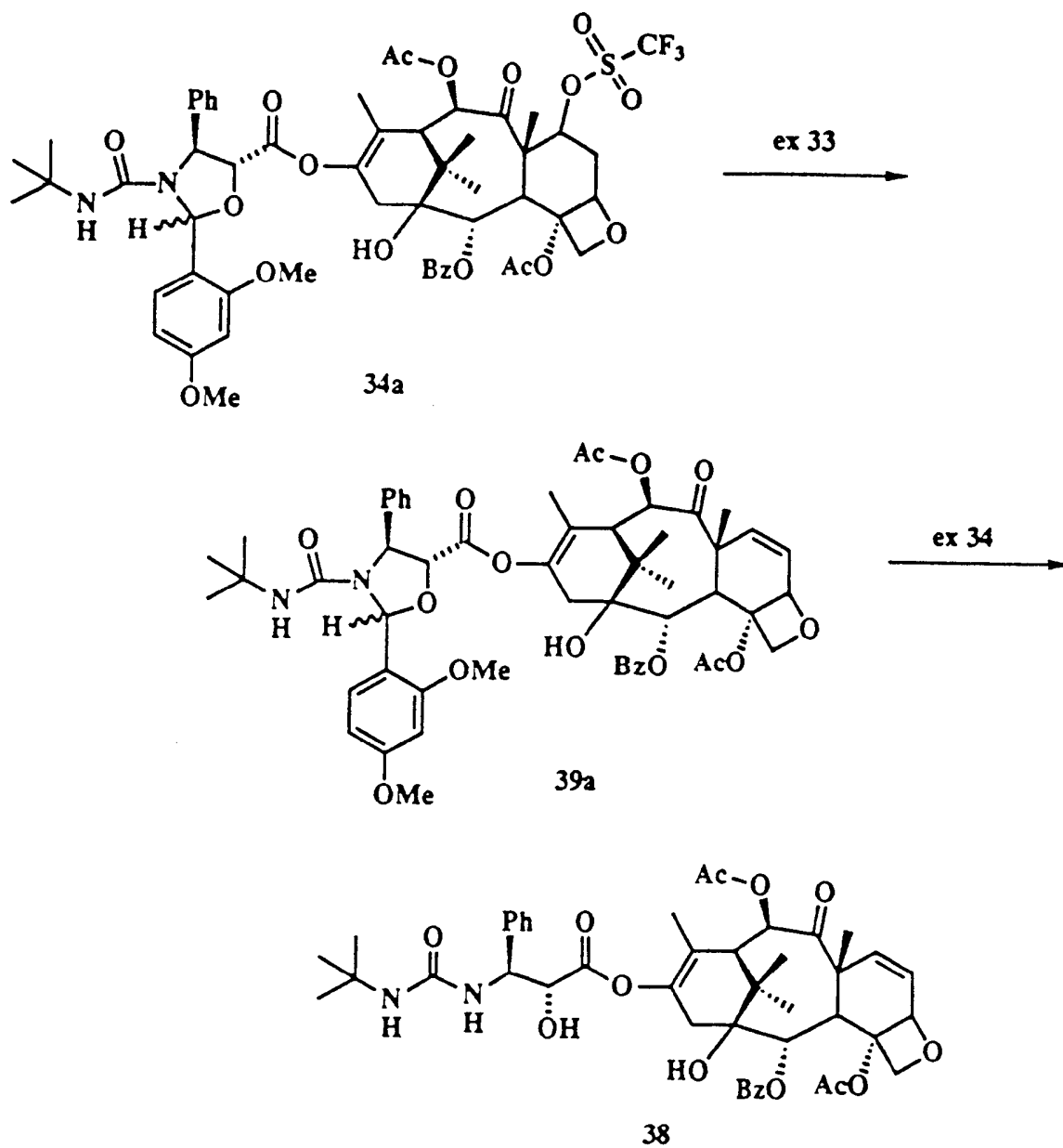
21. reakcióvázlat



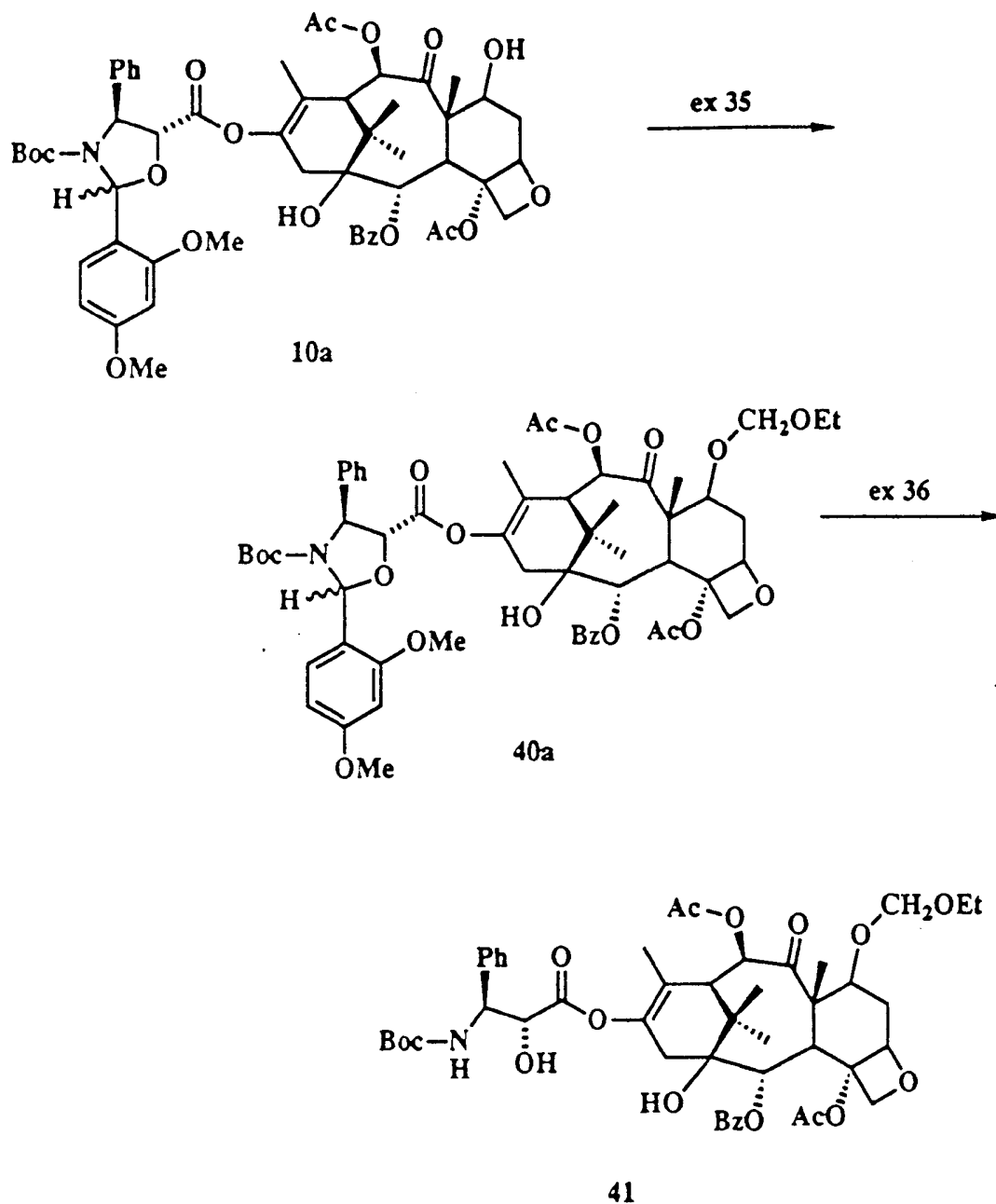
22. reakcióvázlat



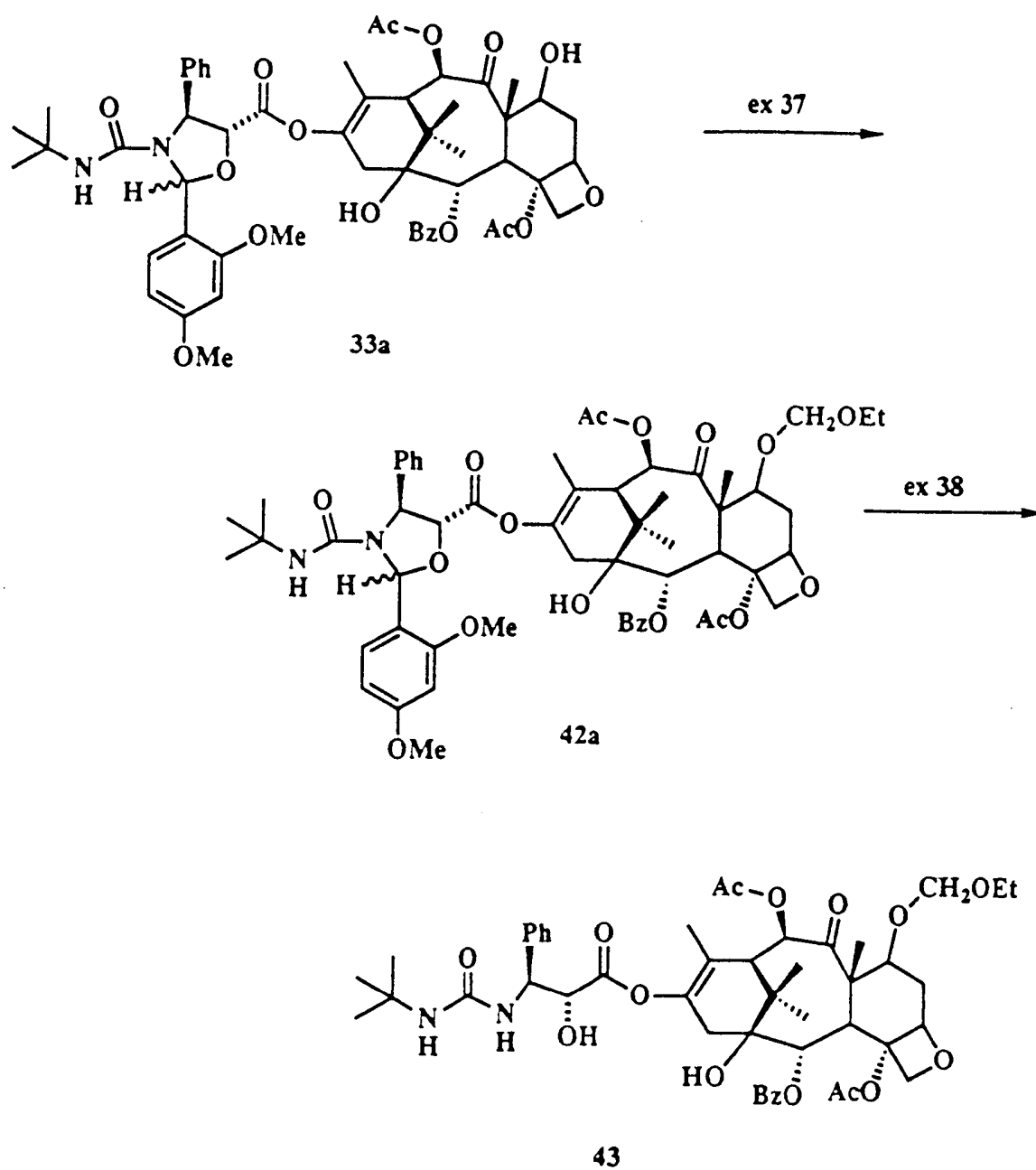
23. reakcióvázlat



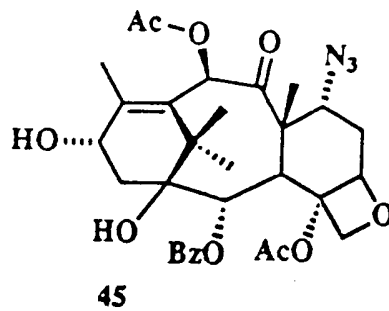
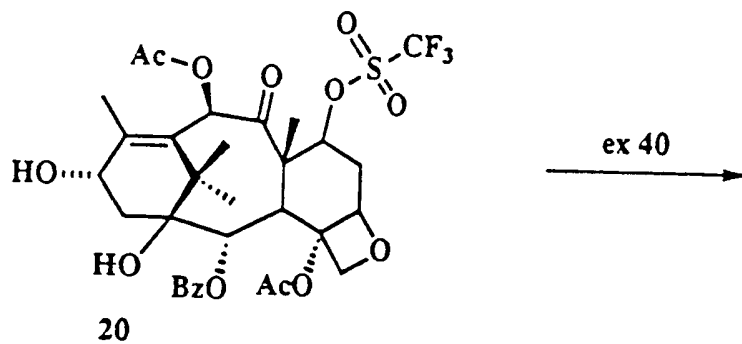
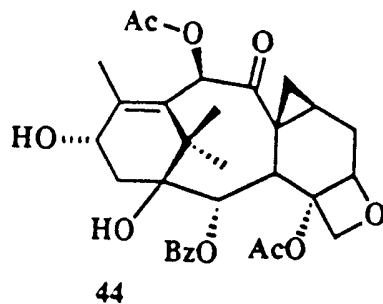
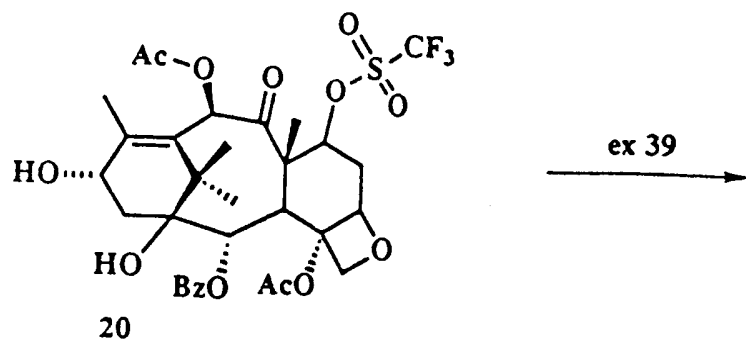
24. reakcióvázlat



25. reakcióvázlat



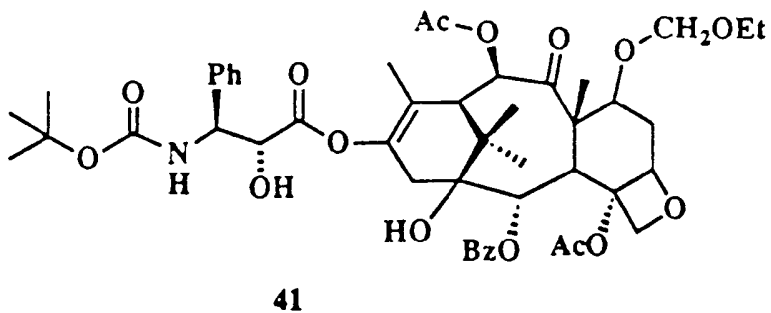
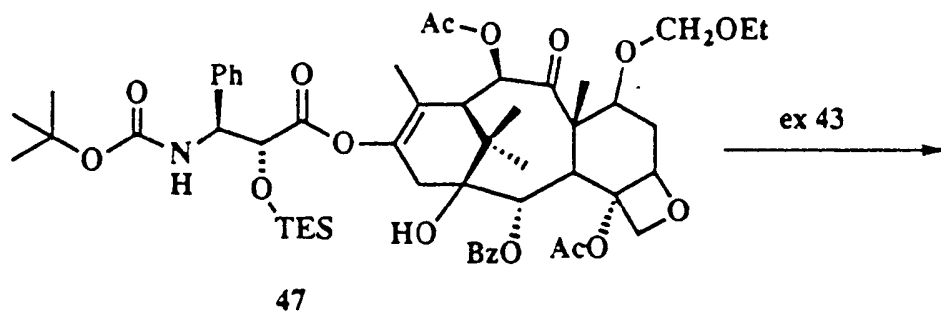
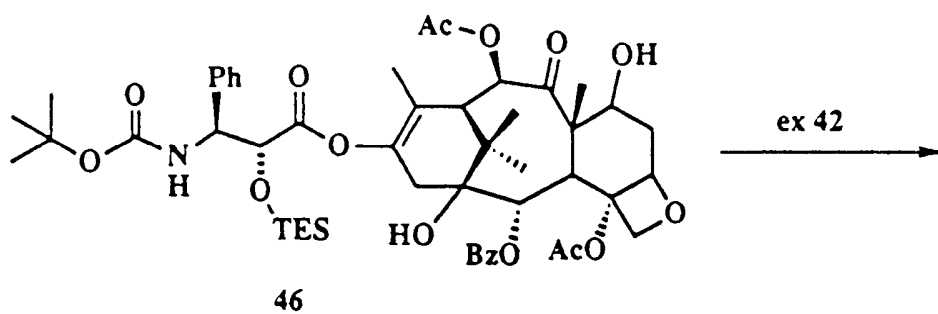
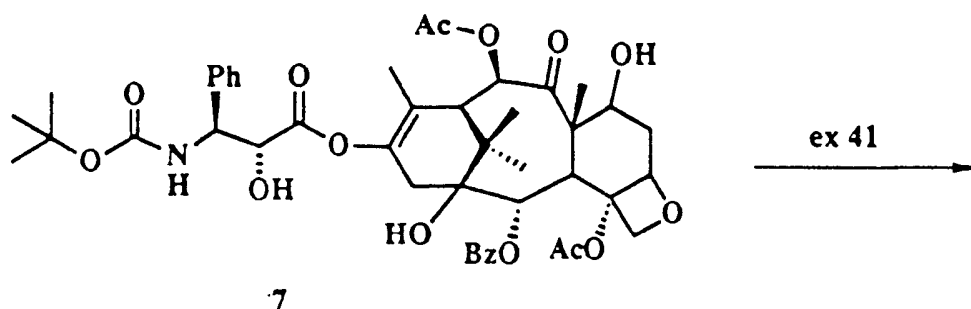
26. reakcióvázlat



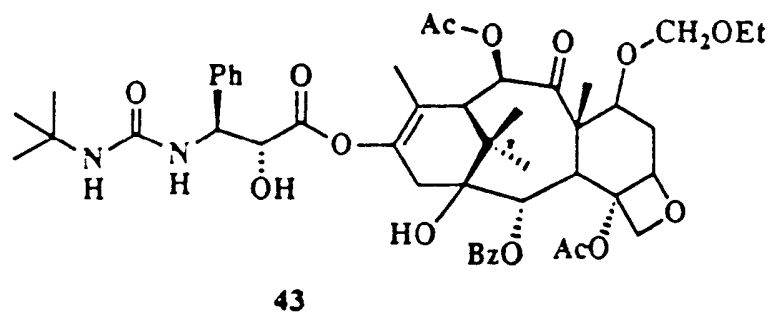
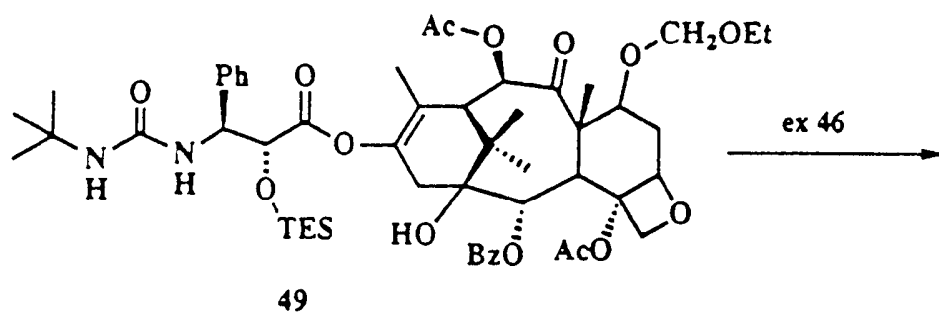
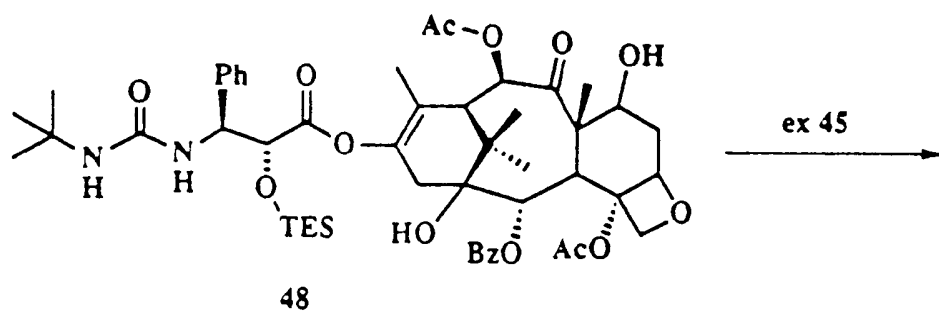
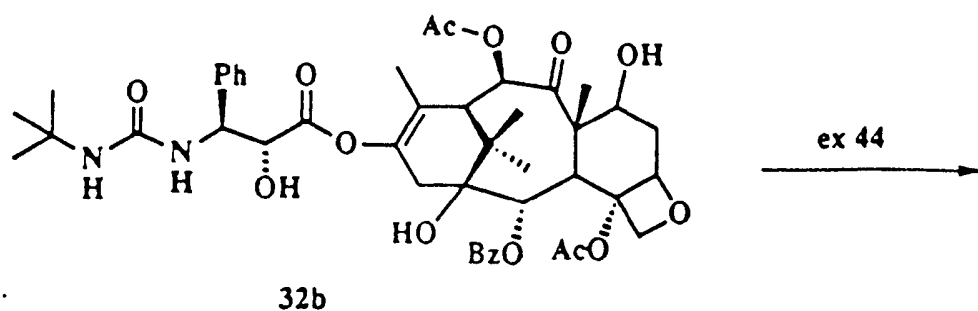
37/78

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

27. reakcióvázlat



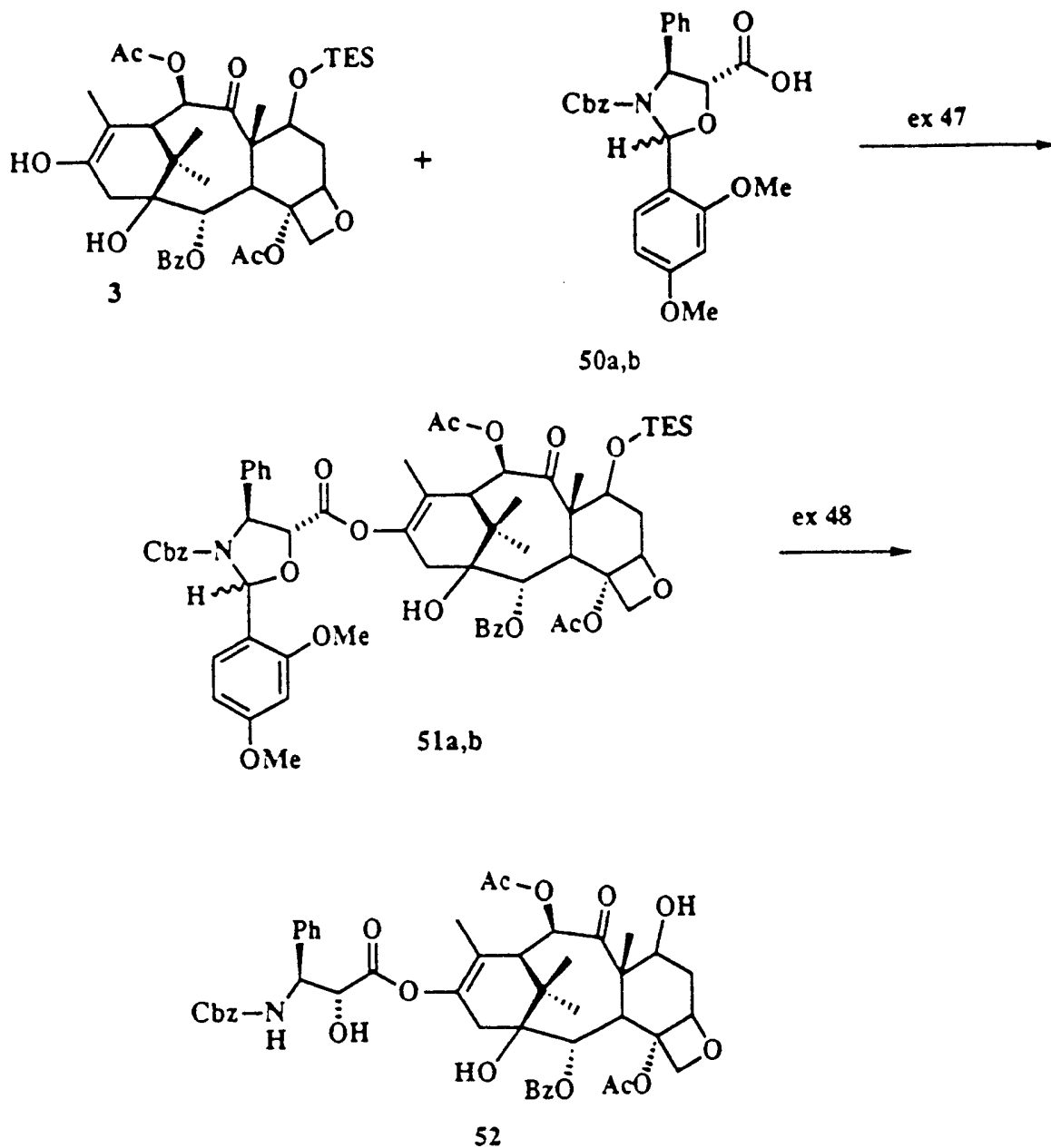
28. reakcióvázlat



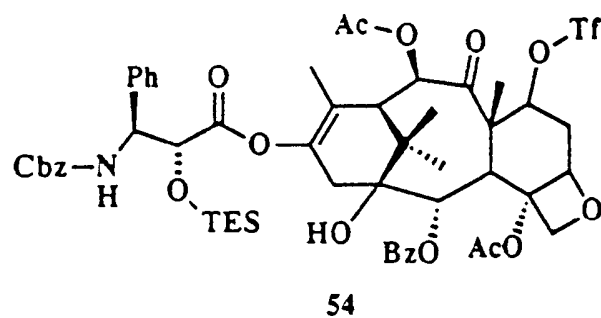
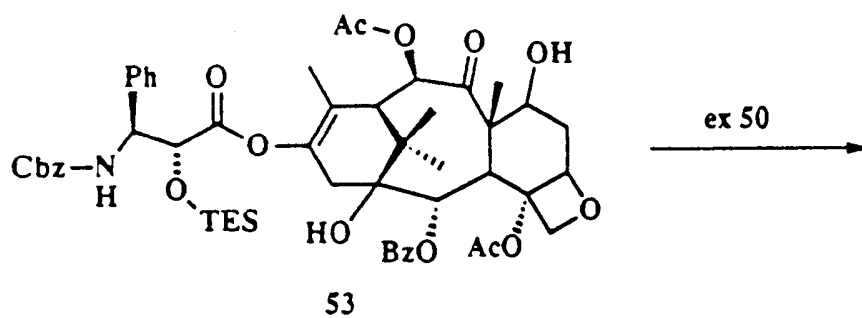
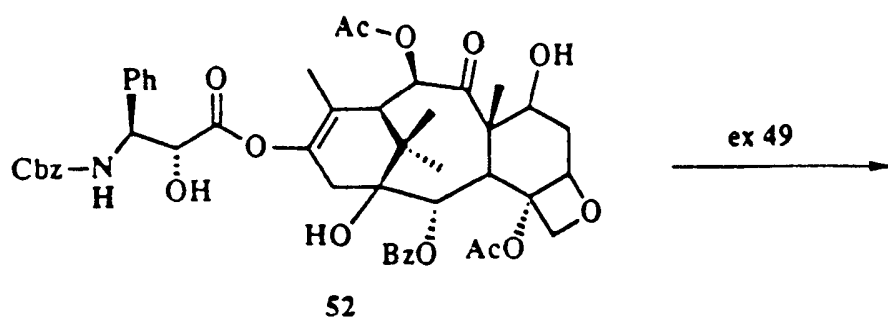
39/78

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

29. reakcióvázlat

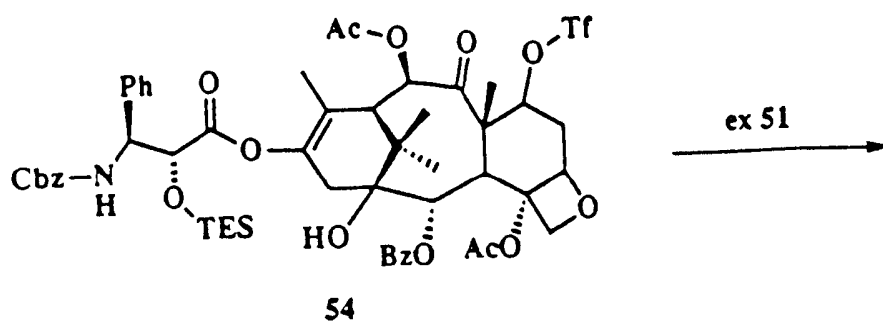


30. reakcióvázlat

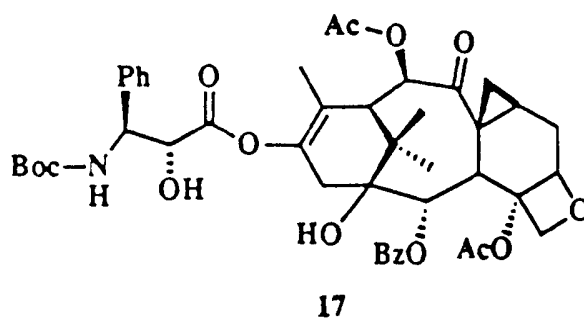
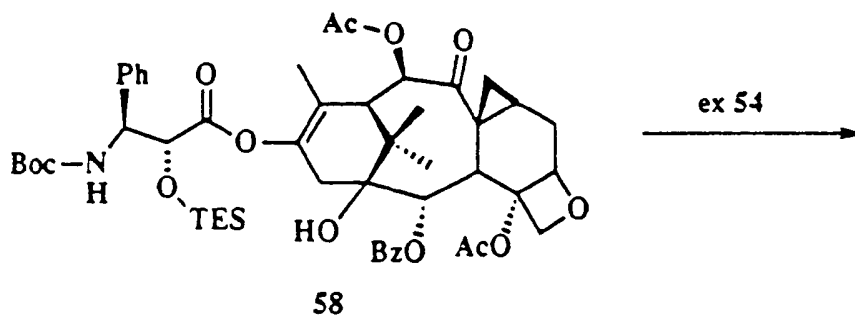
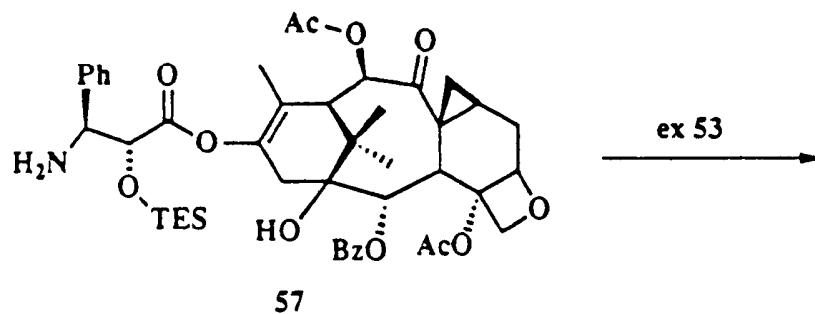
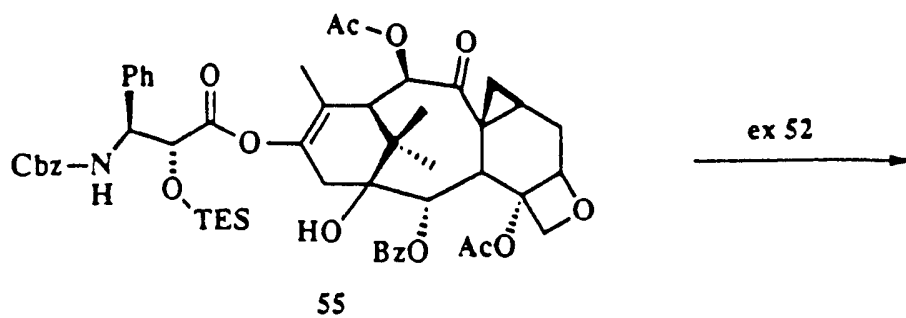


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 41/78

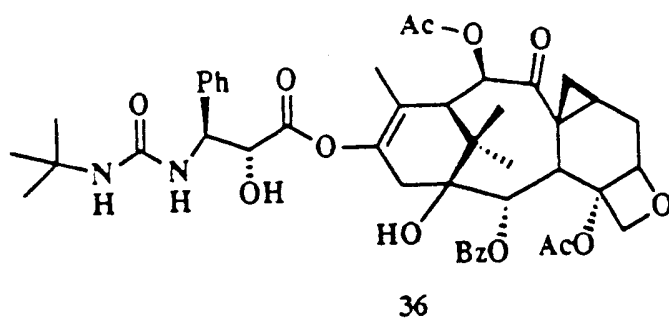
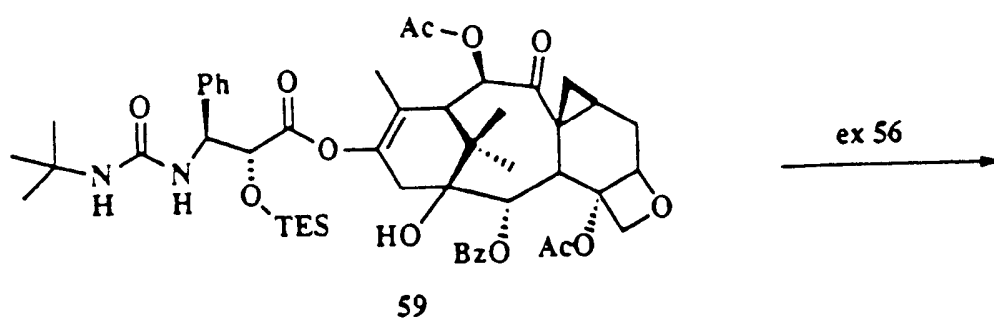
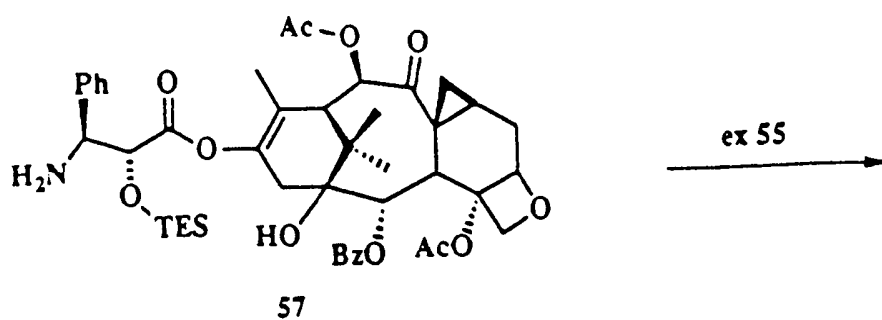
31. reakcióvázlat



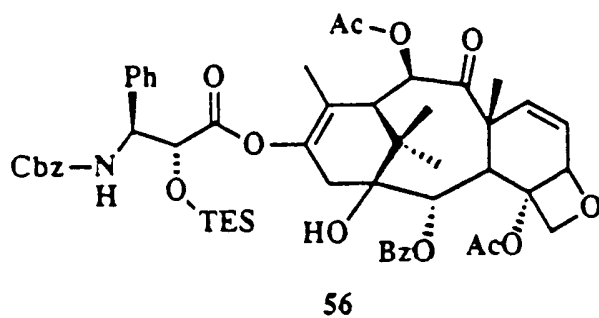
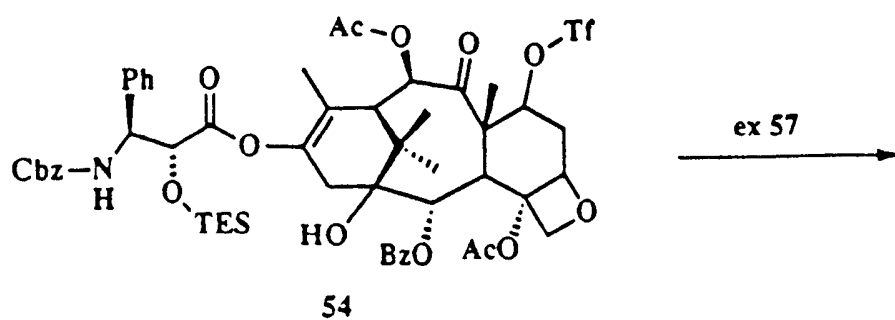
32. reakcióvázlat



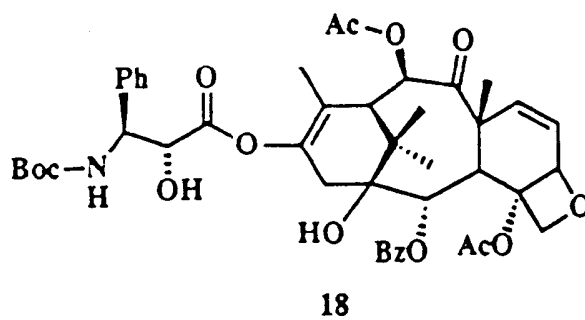
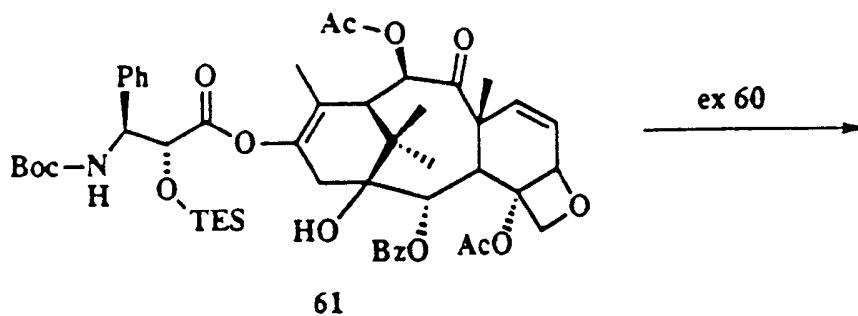
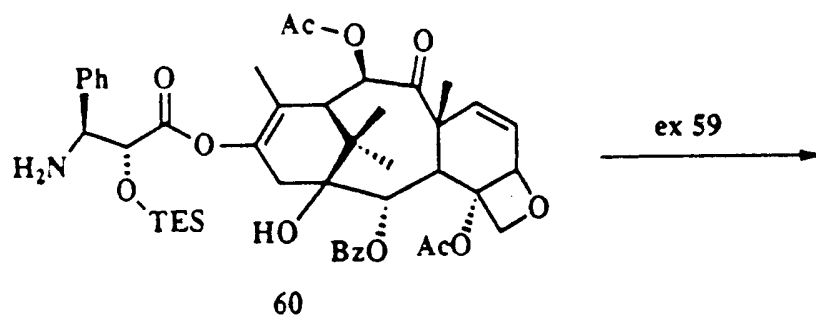
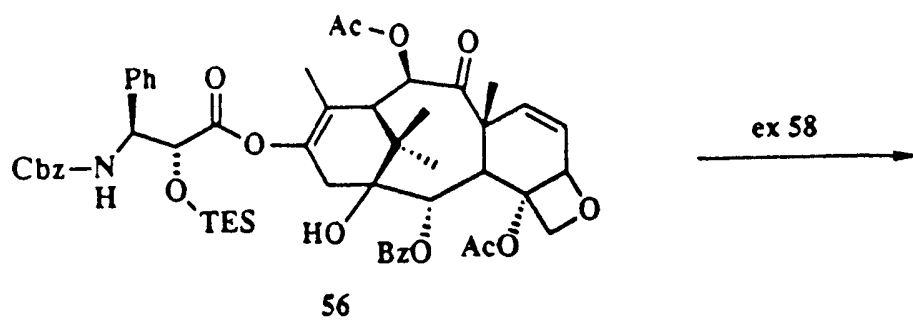
33. reakcióvázlat



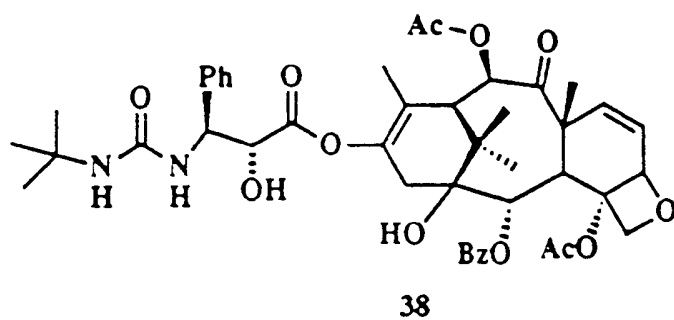
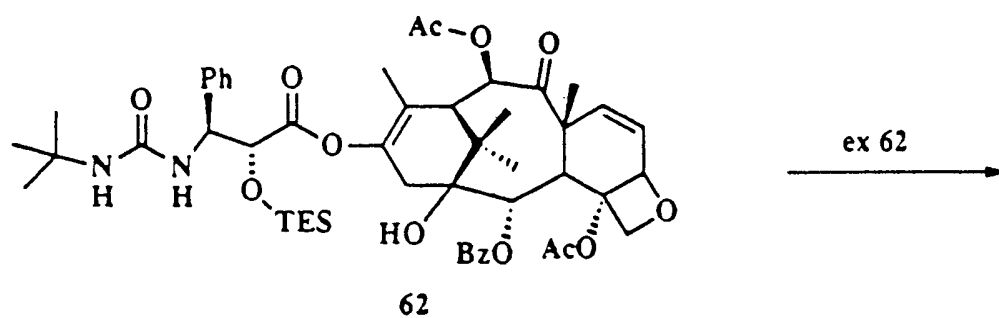
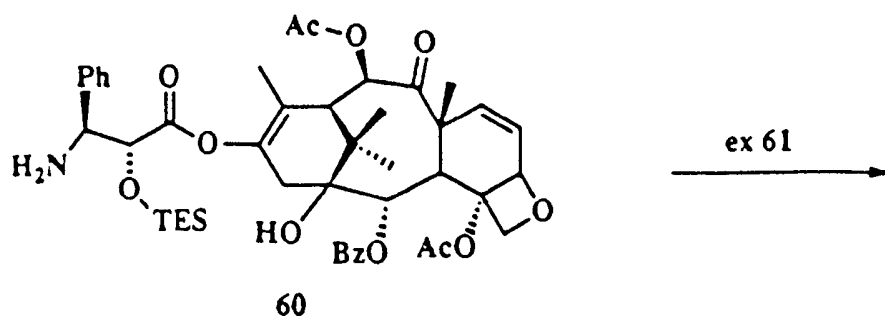
34. reakcióvázlat



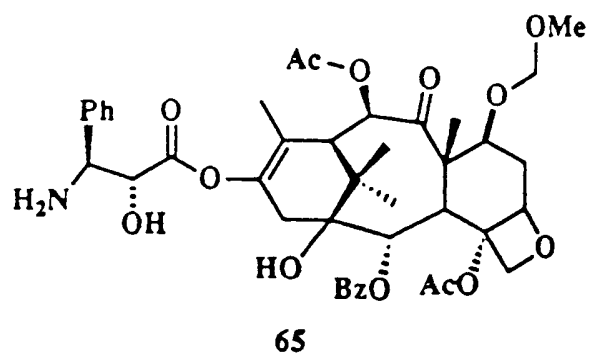
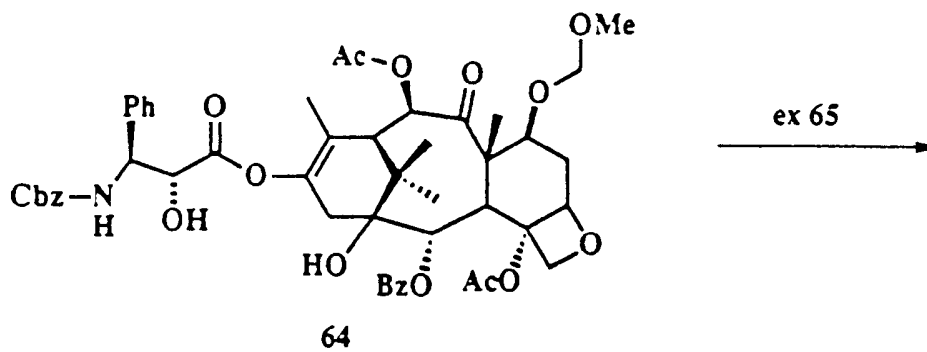
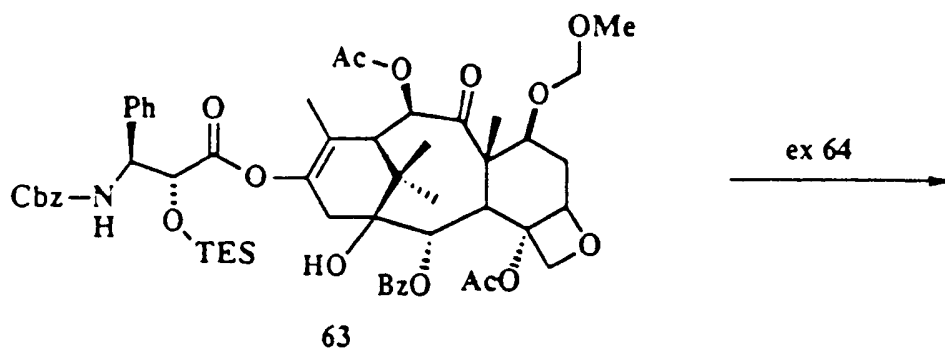
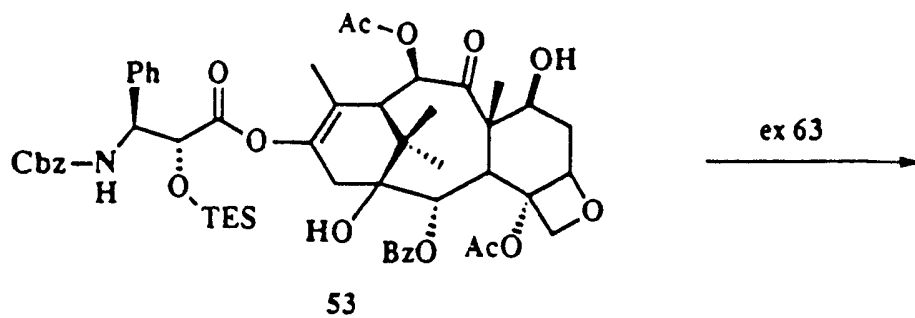
35. reakcióvázlat



36. reakcióvázlat



37. reakcióvázlat



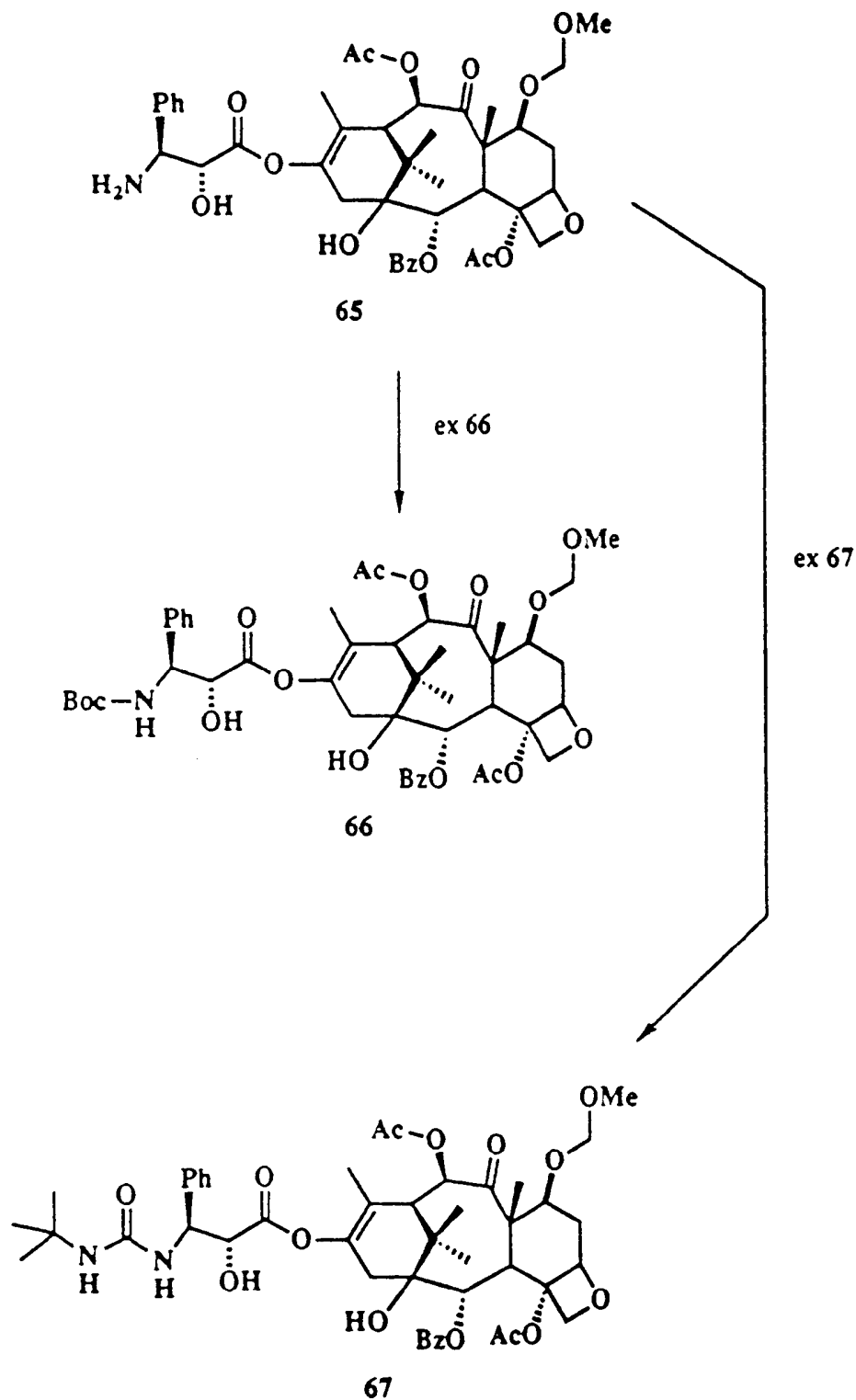
107/96

30683

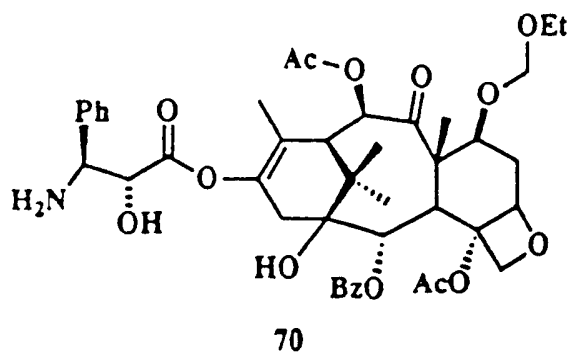
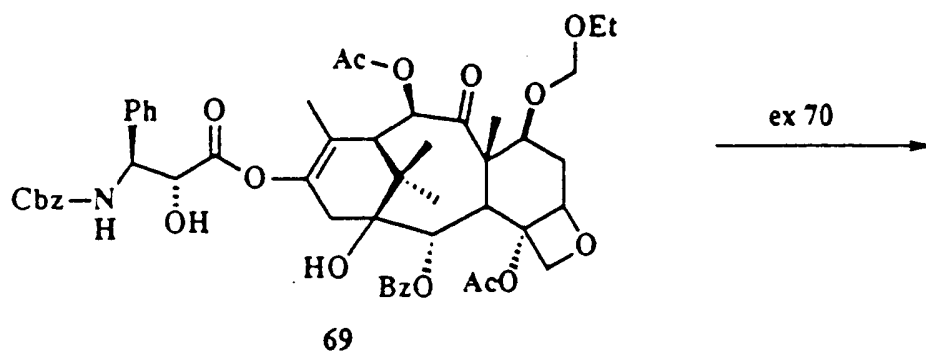
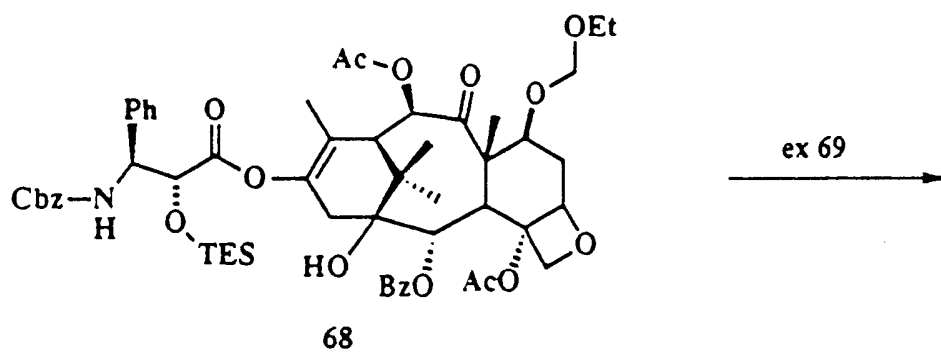
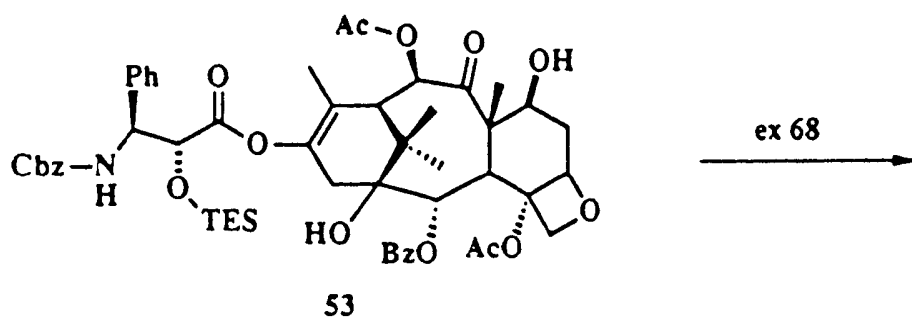
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

48/78

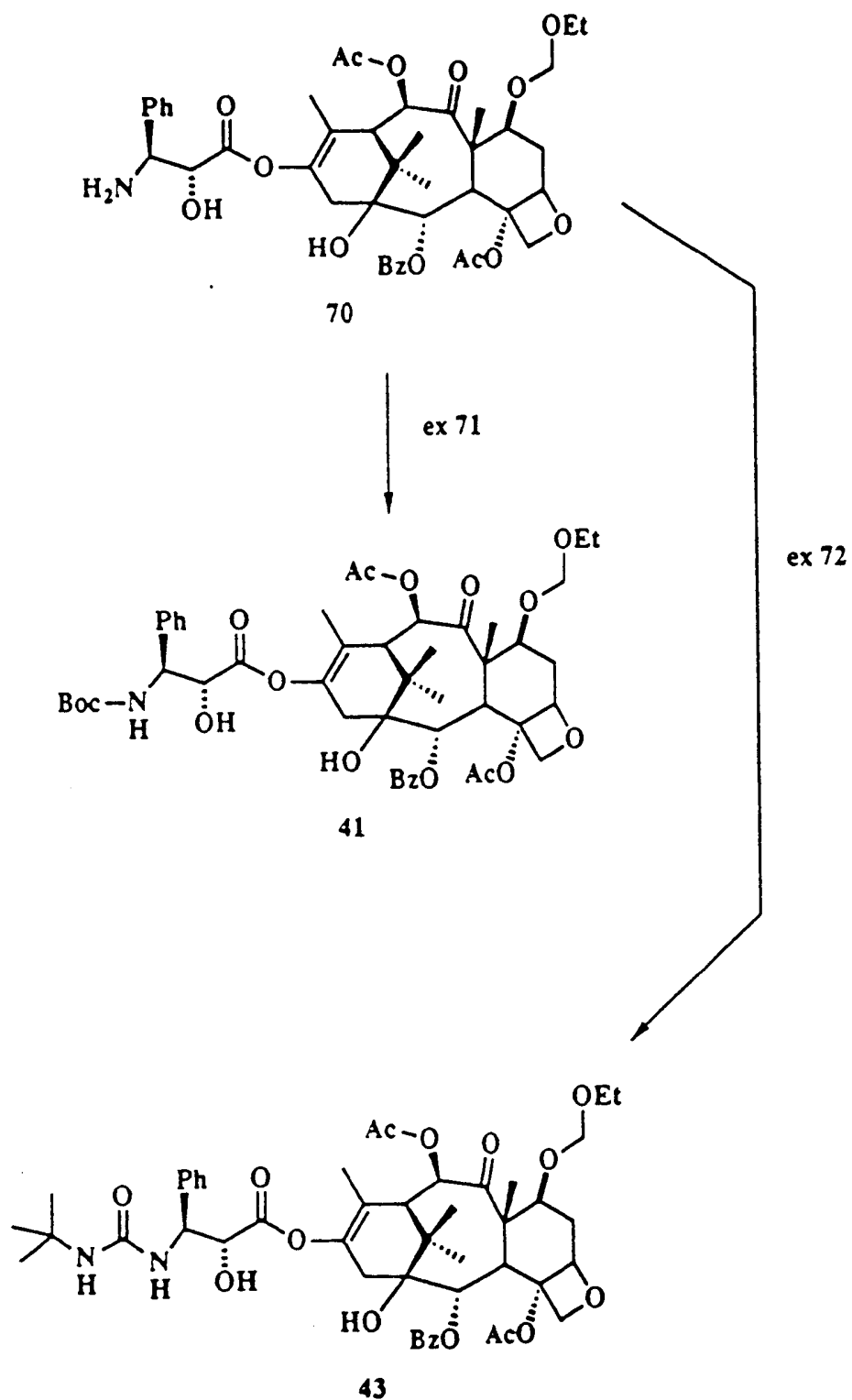
38. reakcióvázlat



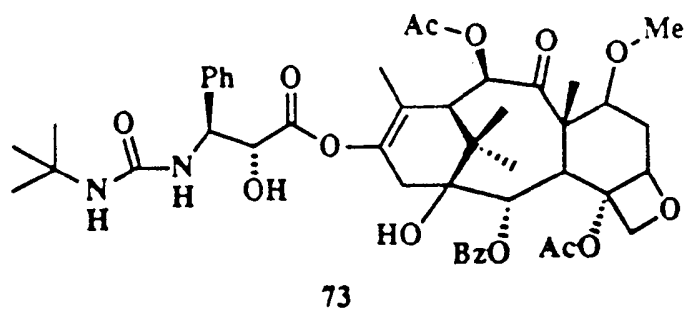
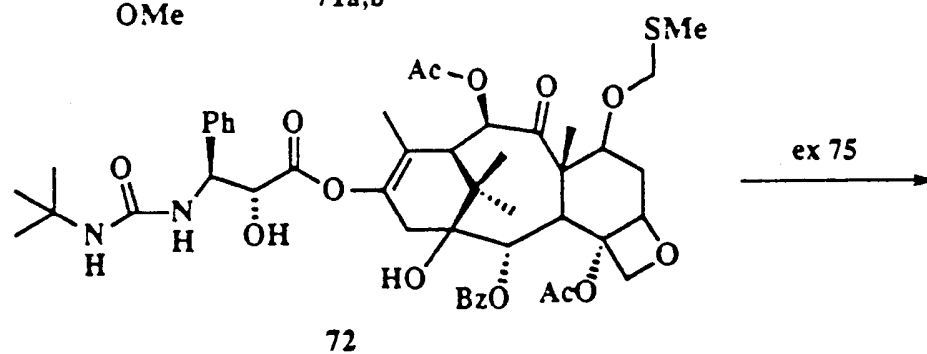
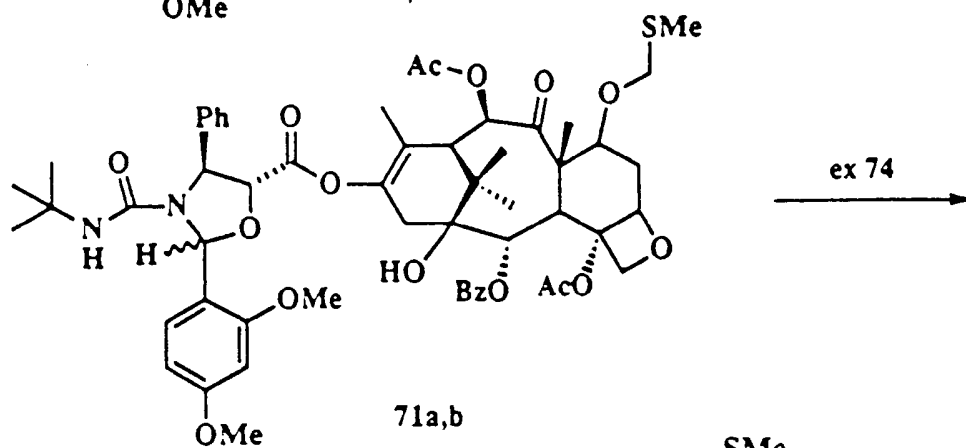
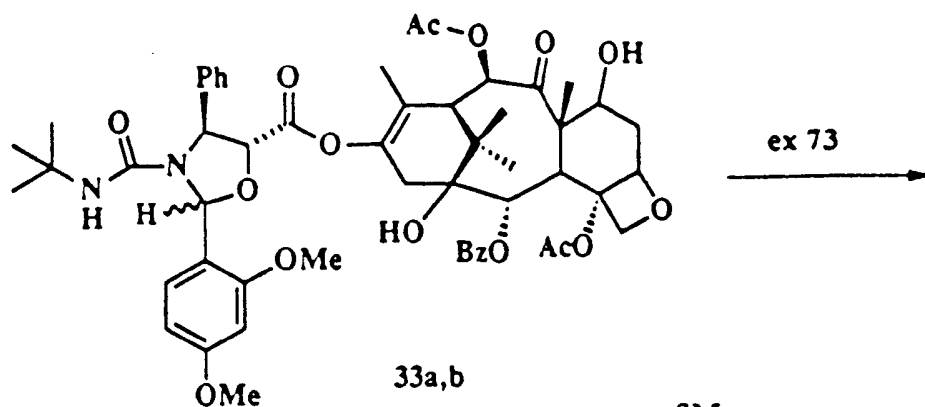
39. reakcióvázlat



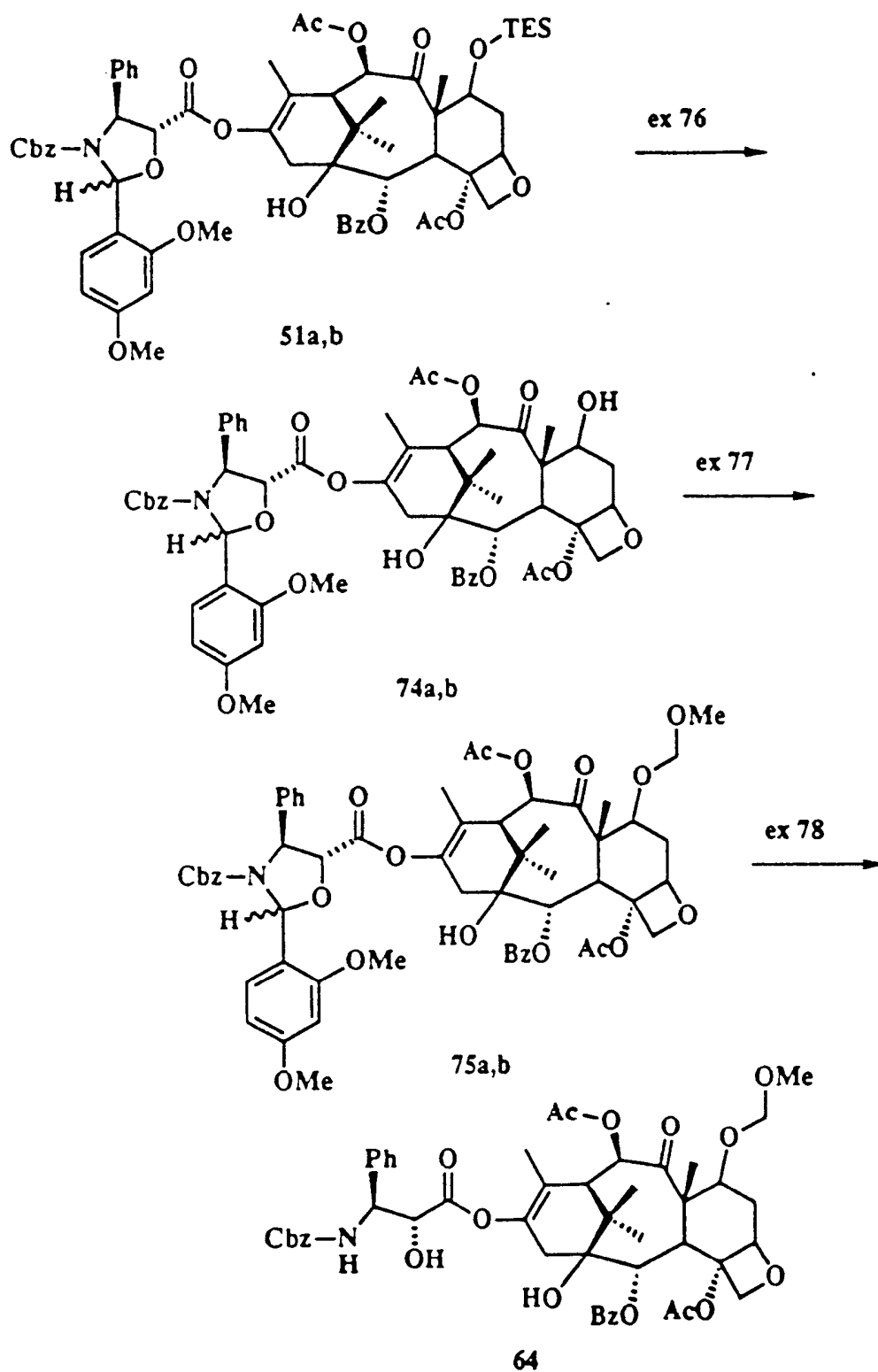
40. reakcióvázlat



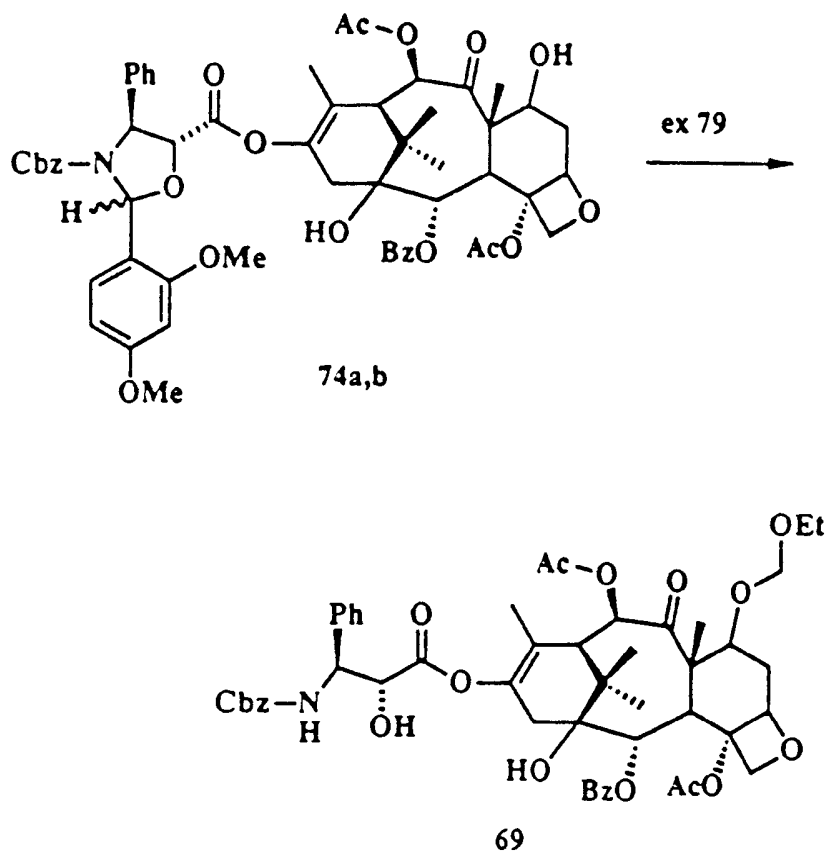
41. reakcióvázlat



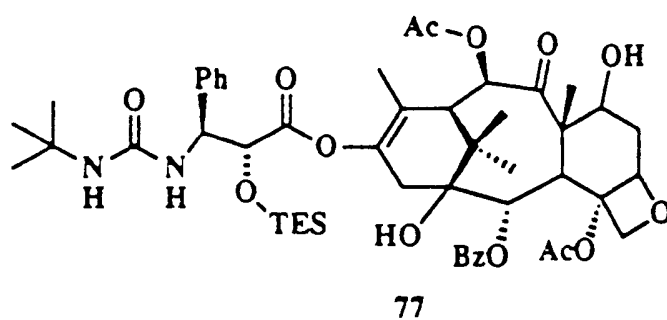
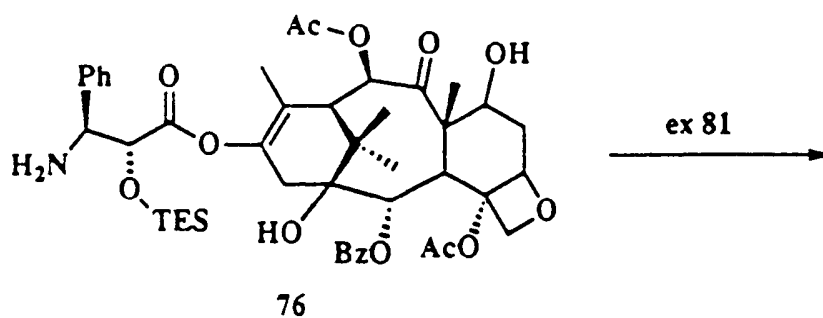
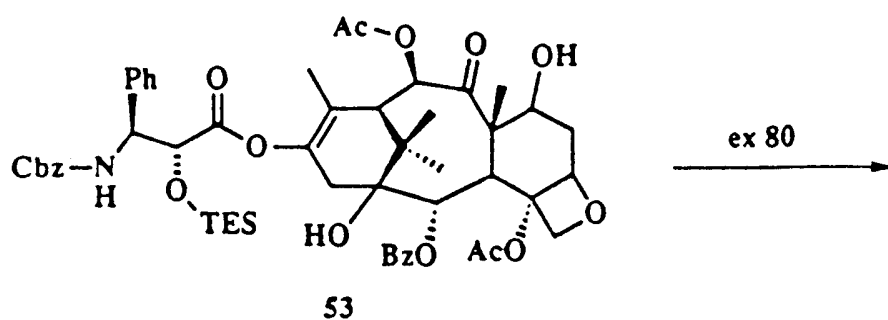
42. reakcióvázlat



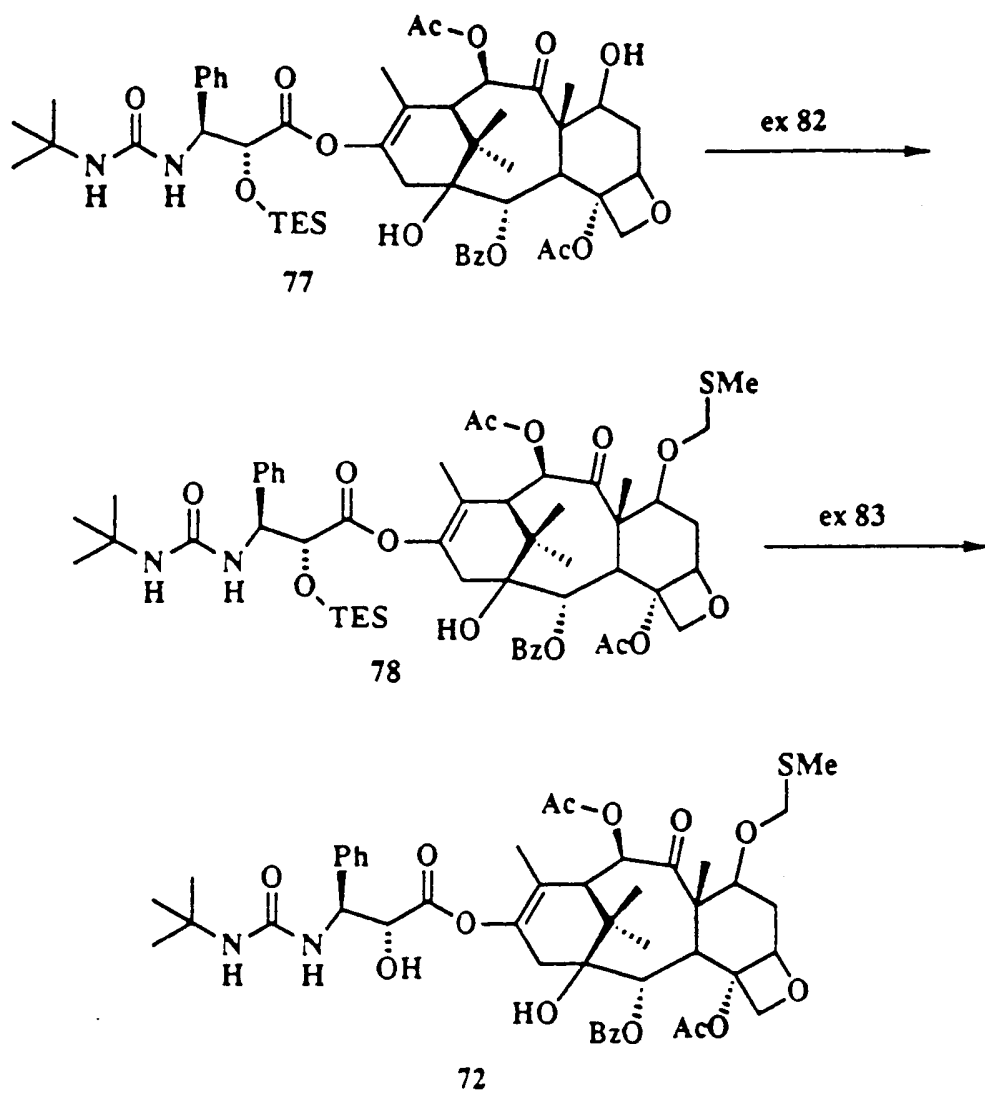
43. reakcióvázlat



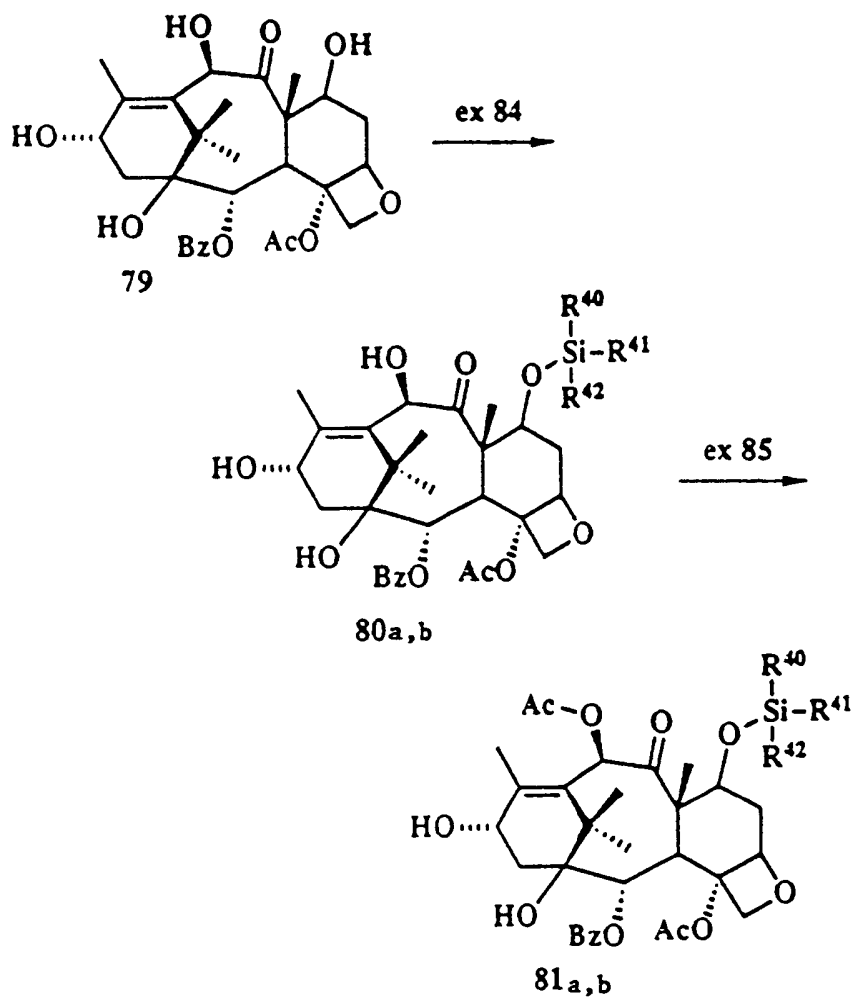
44. reakcióvázlat



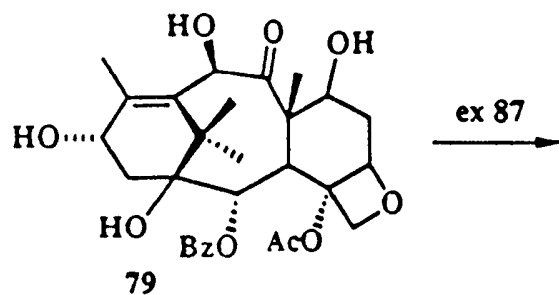
45. reakcióvázlat



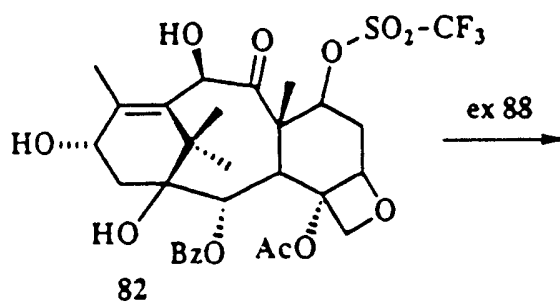
46. reakcióvázlat



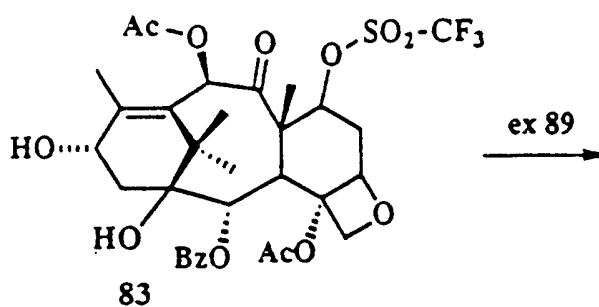
47. reakcióvázlat



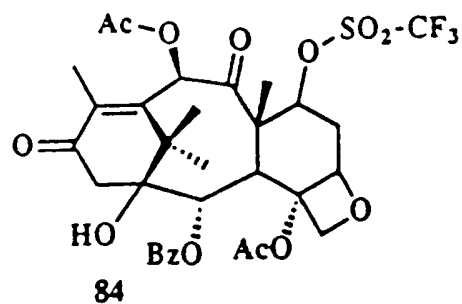
ex 87



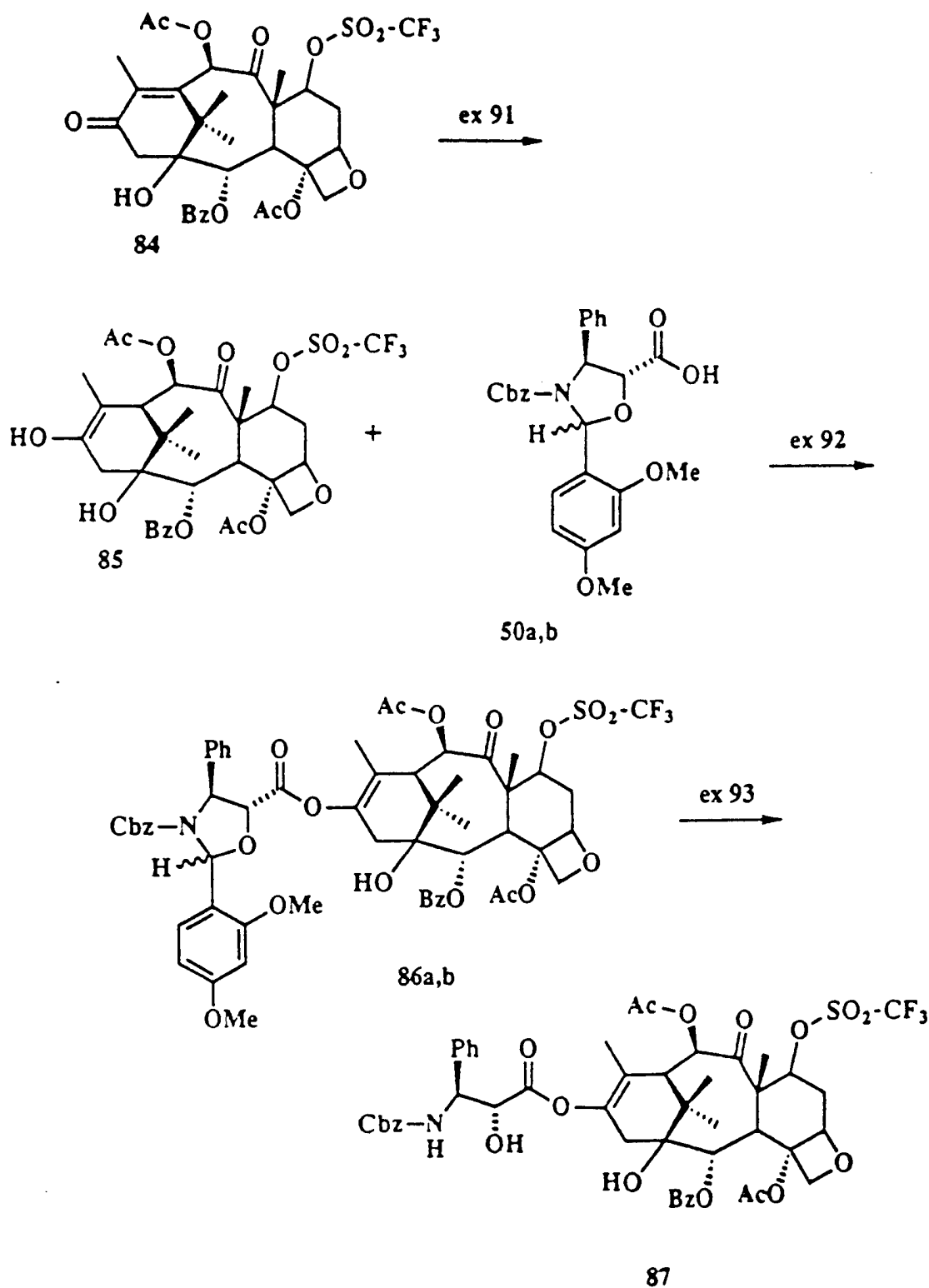
ex 88



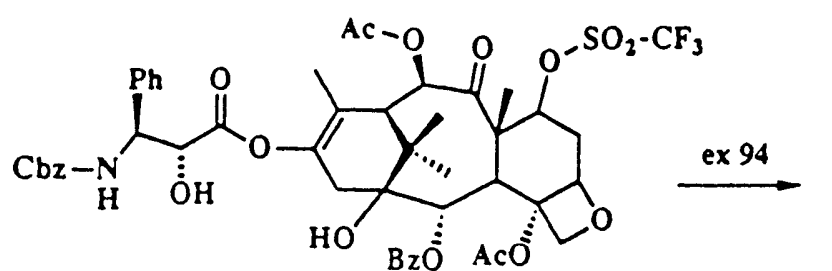
ex 89



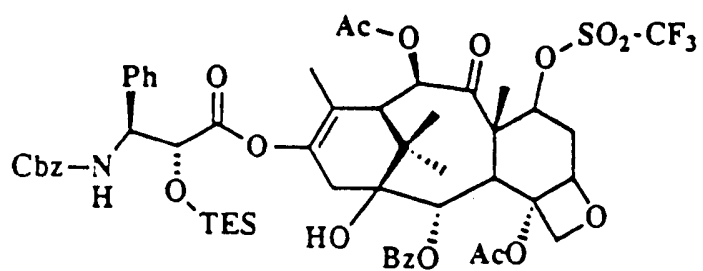
48. reakcióvázlat



49. reakcióvázlat

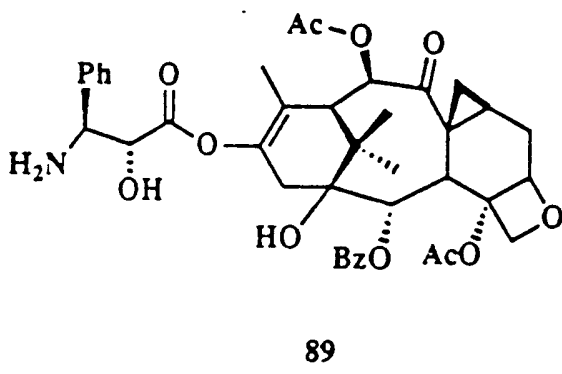
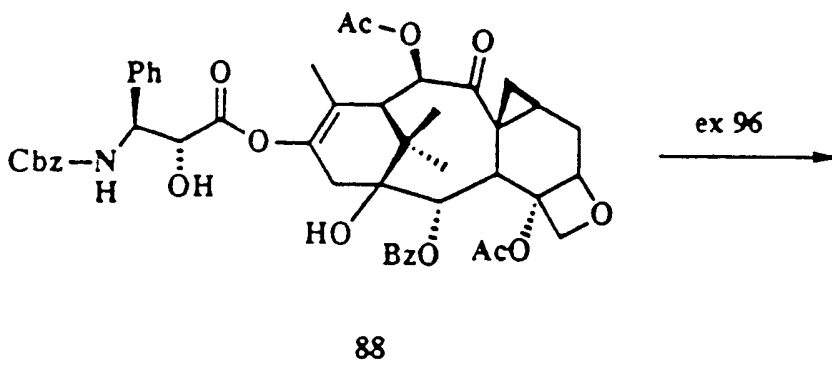
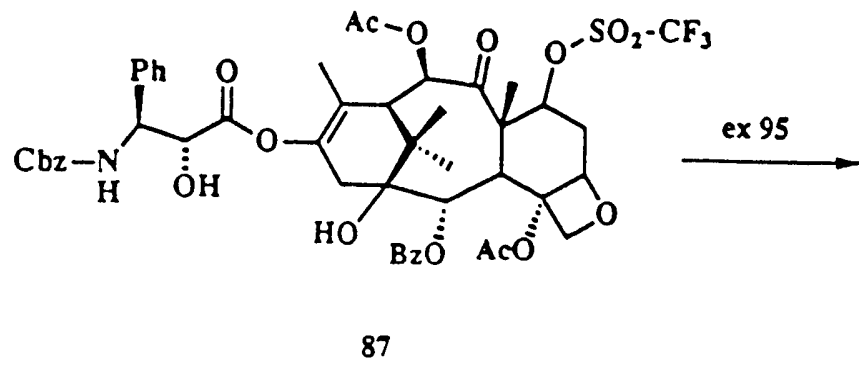


87



54

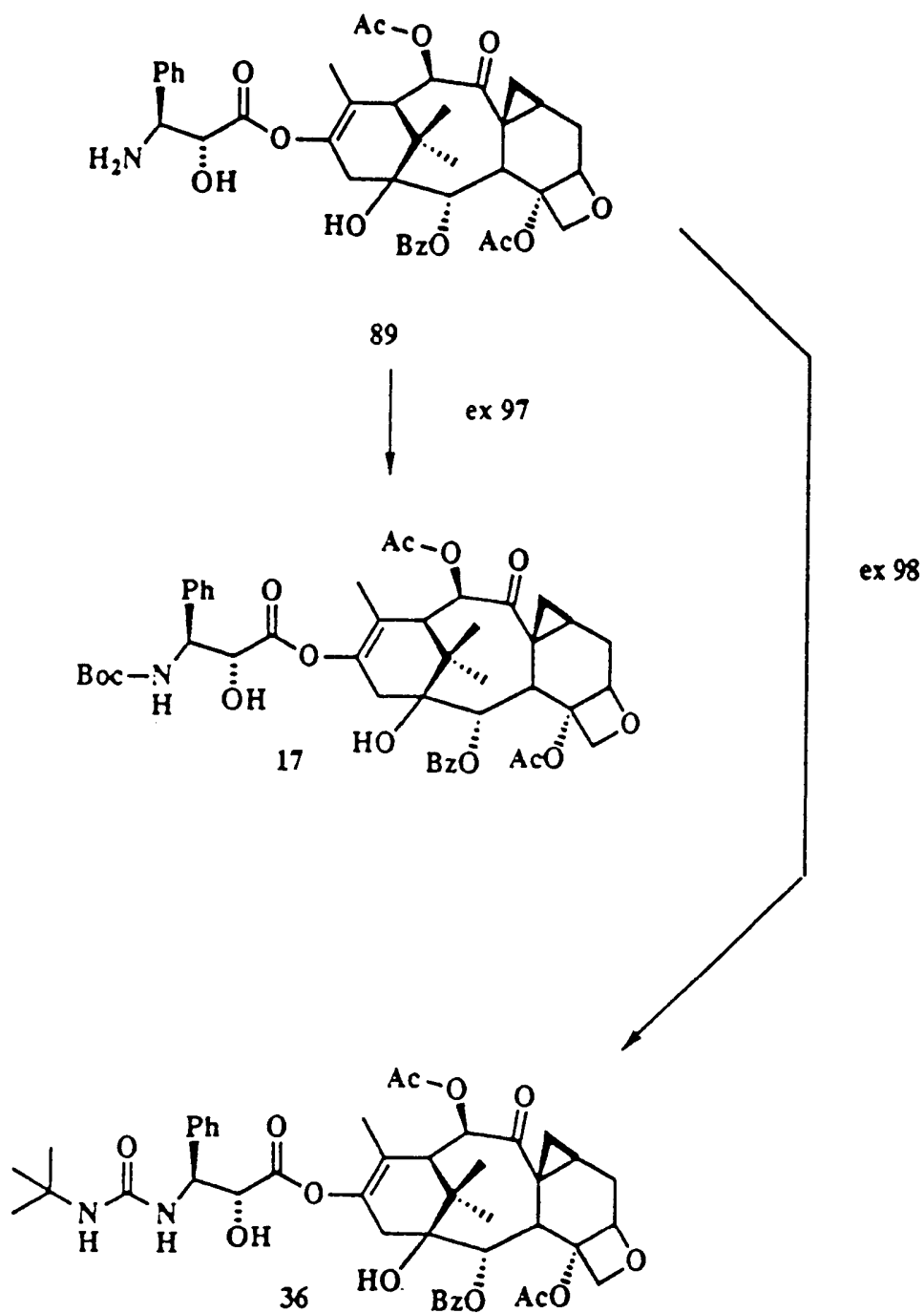
50. reakcióvázlat



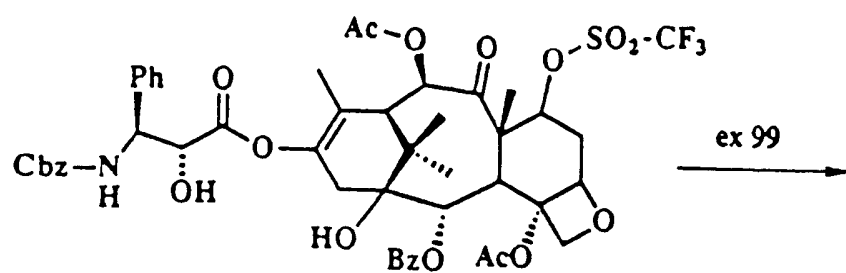
61/78

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

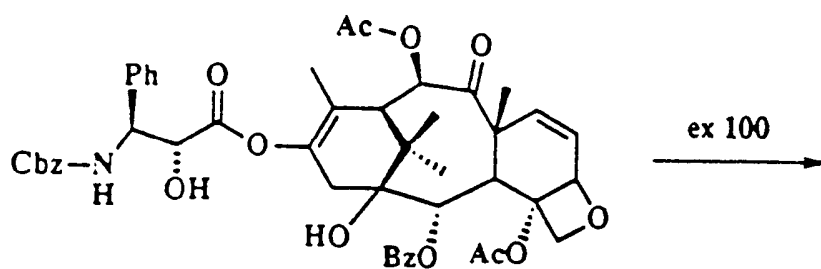
51. reakcióvázlat



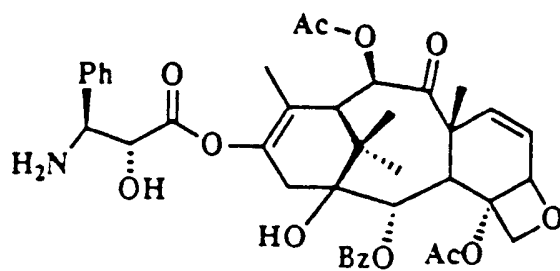
52. reakcióvázlat



87

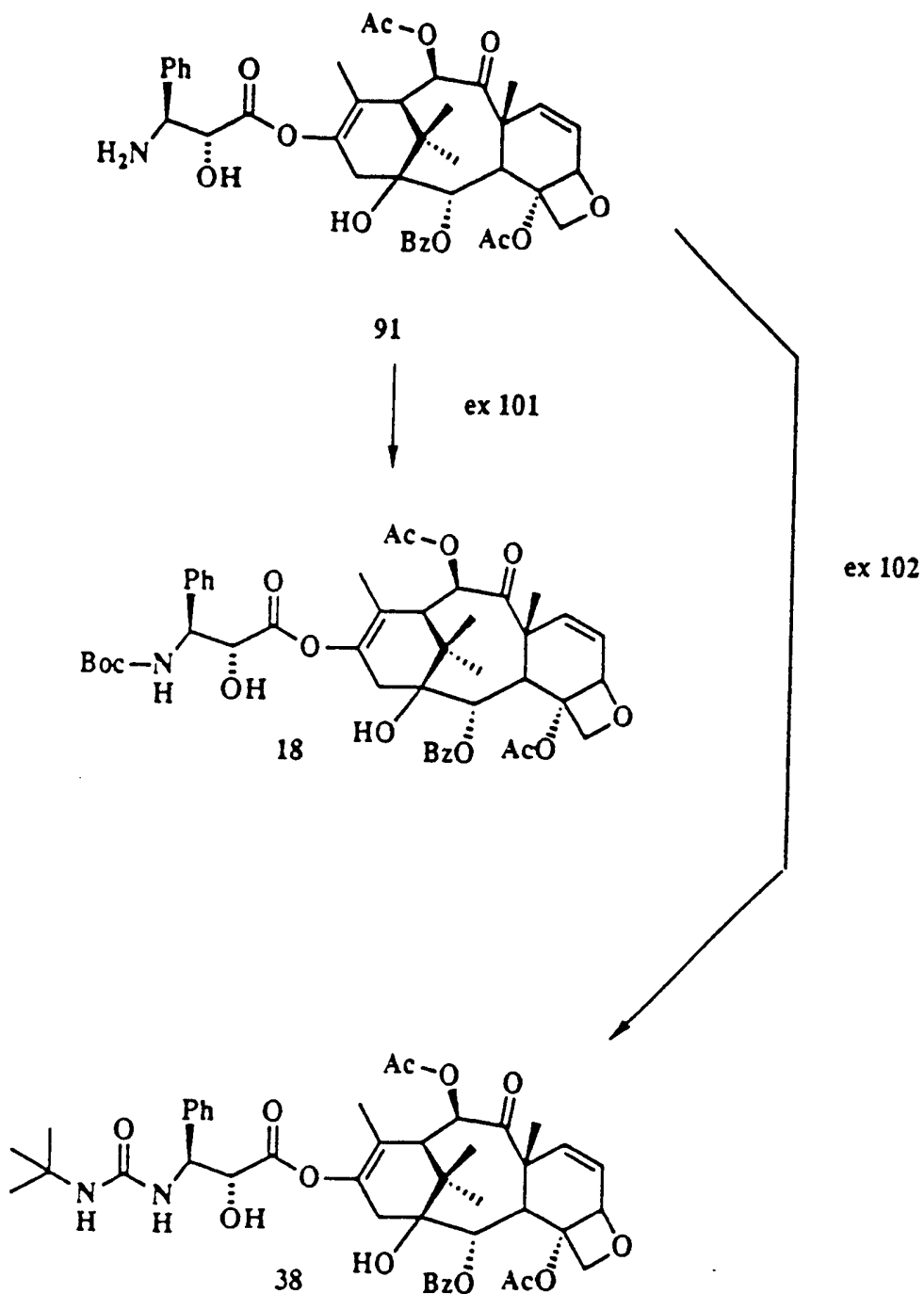


90

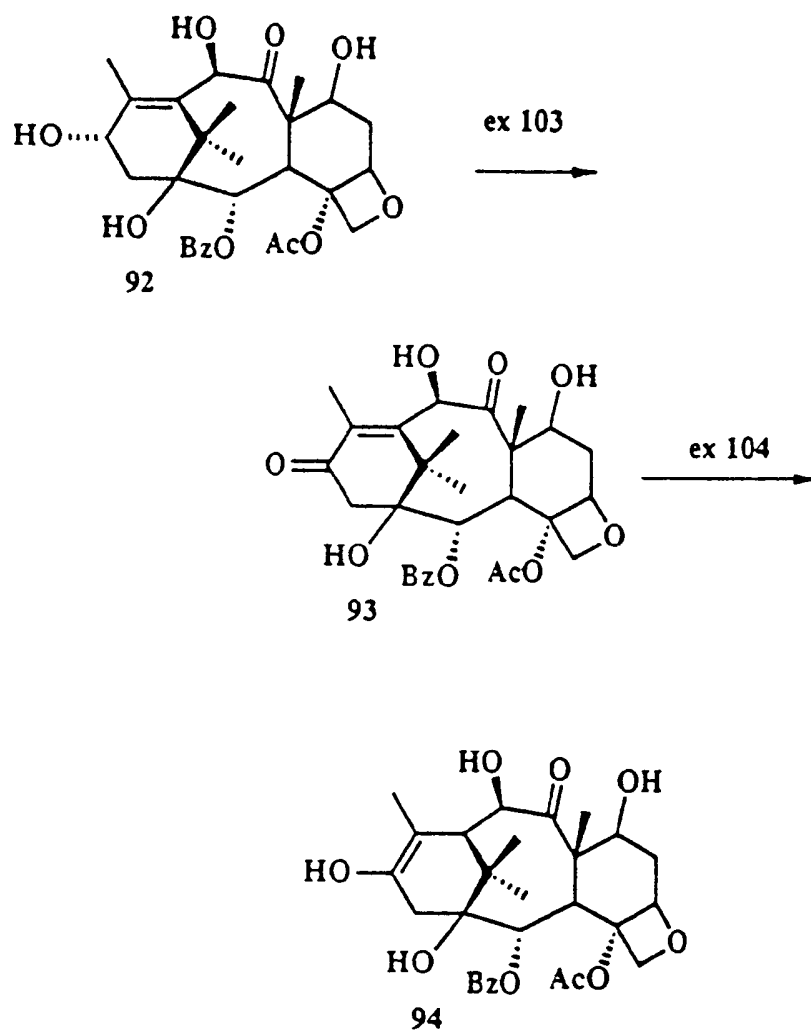


91

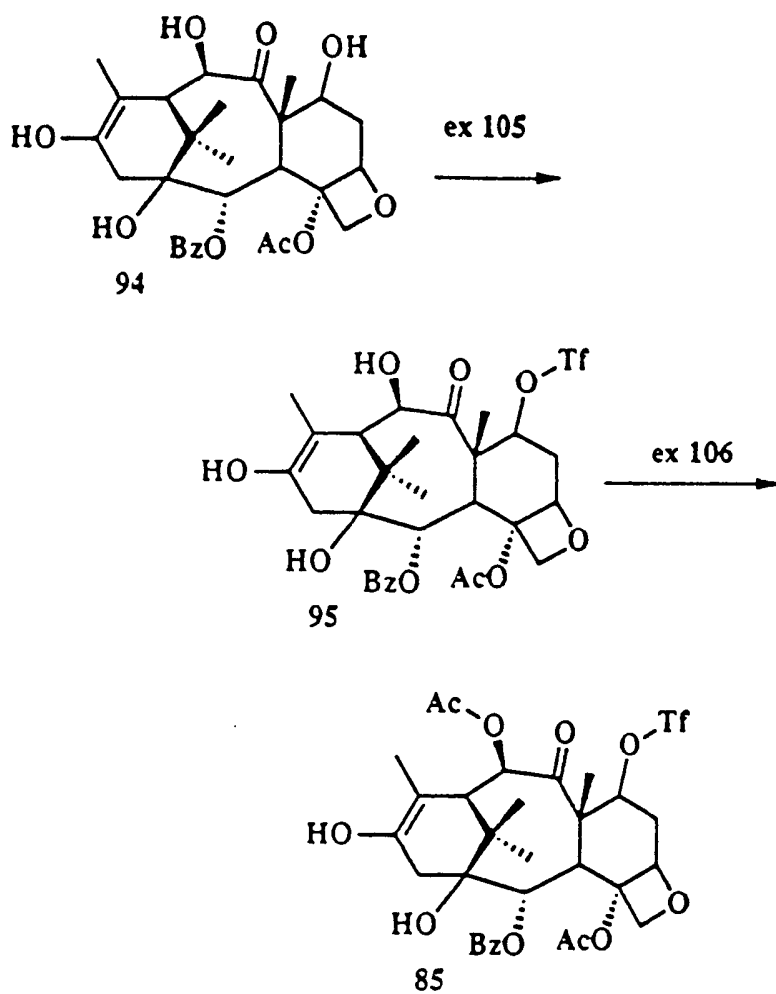
53. reakcióvázlat



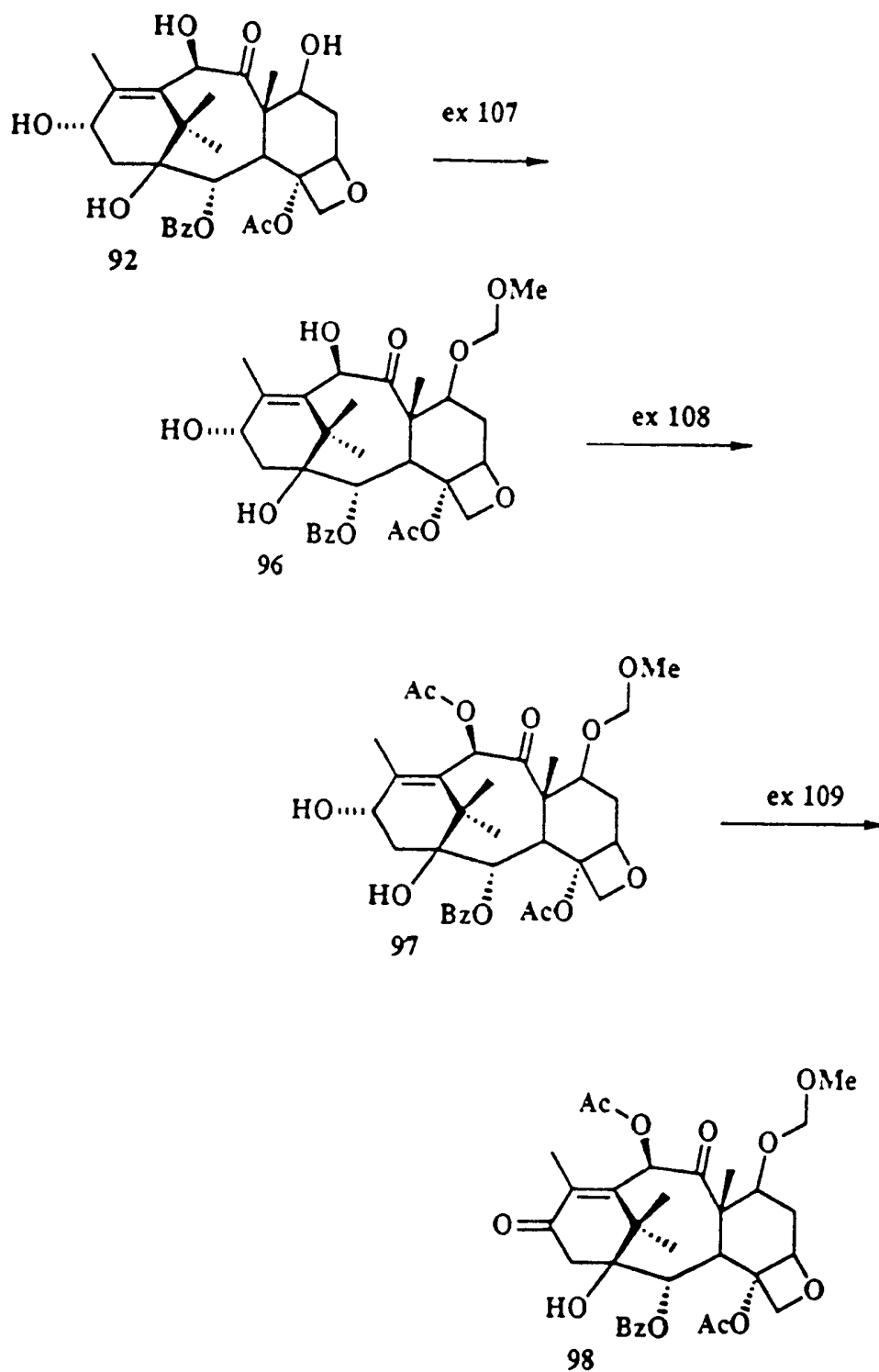
54. reakcióvázlat



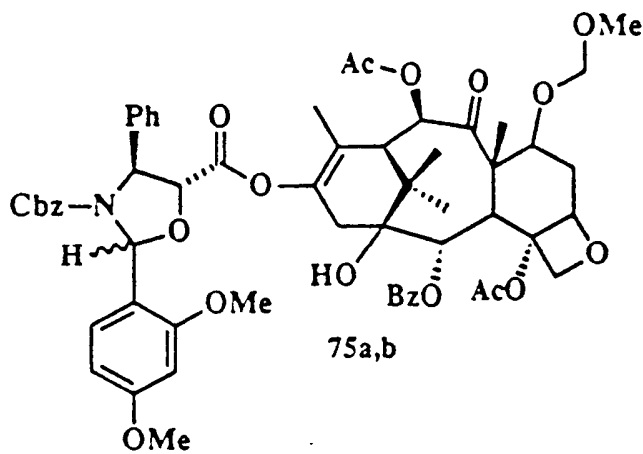
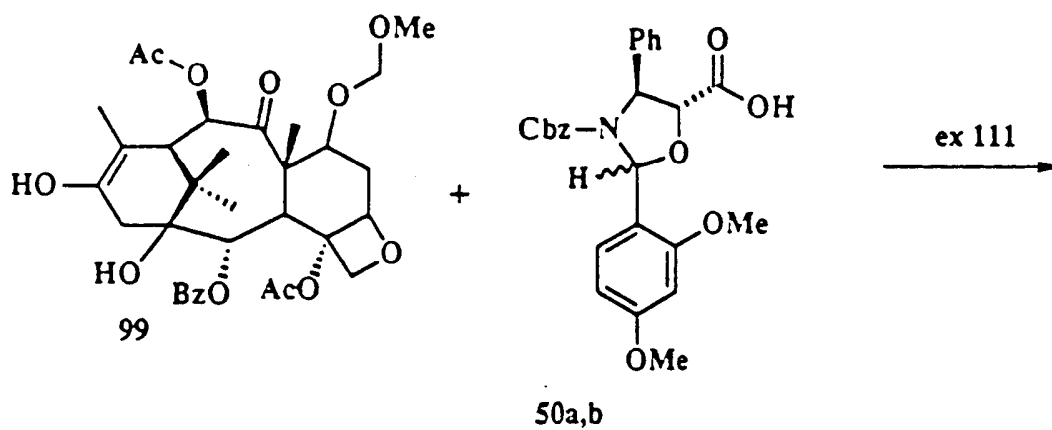
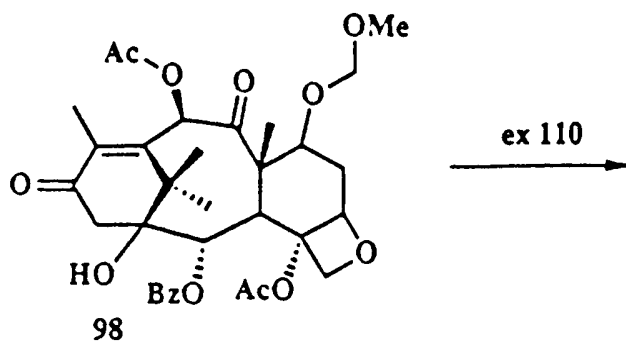
55. reakcióvázlat



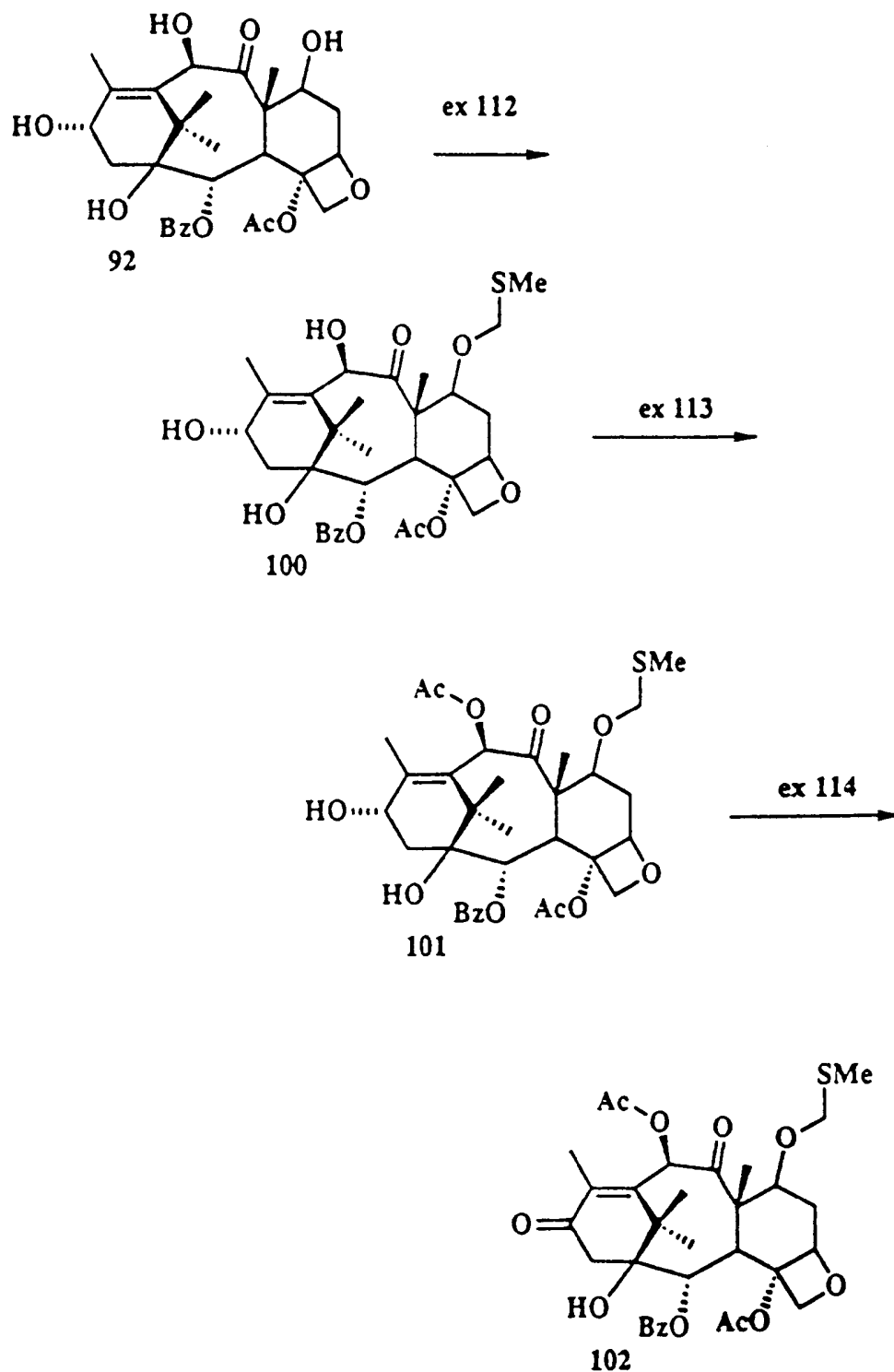
56. reakcióvázlat



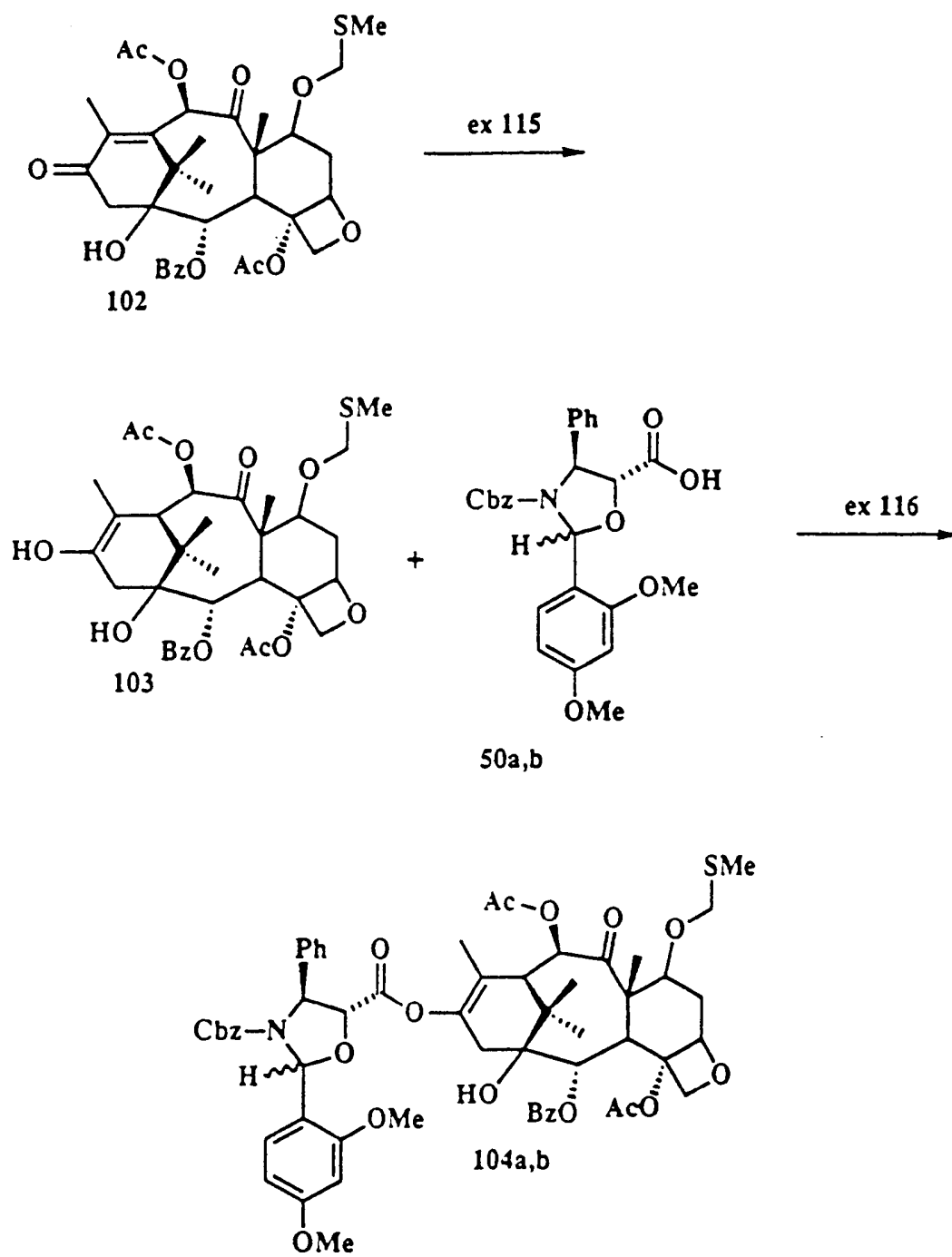
57. reakcióvázlat



58. reakcióvázlat



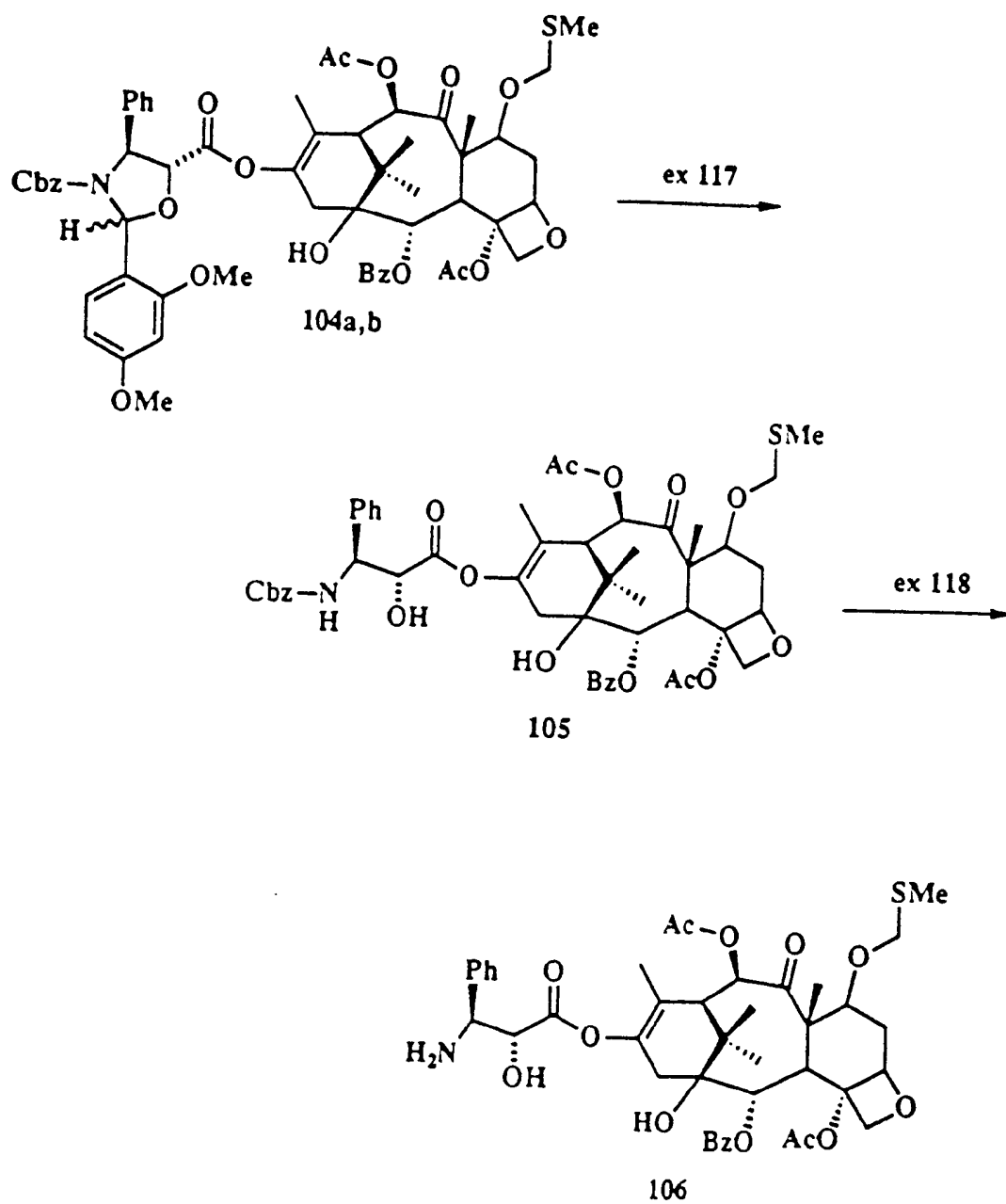
59. reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

70/78

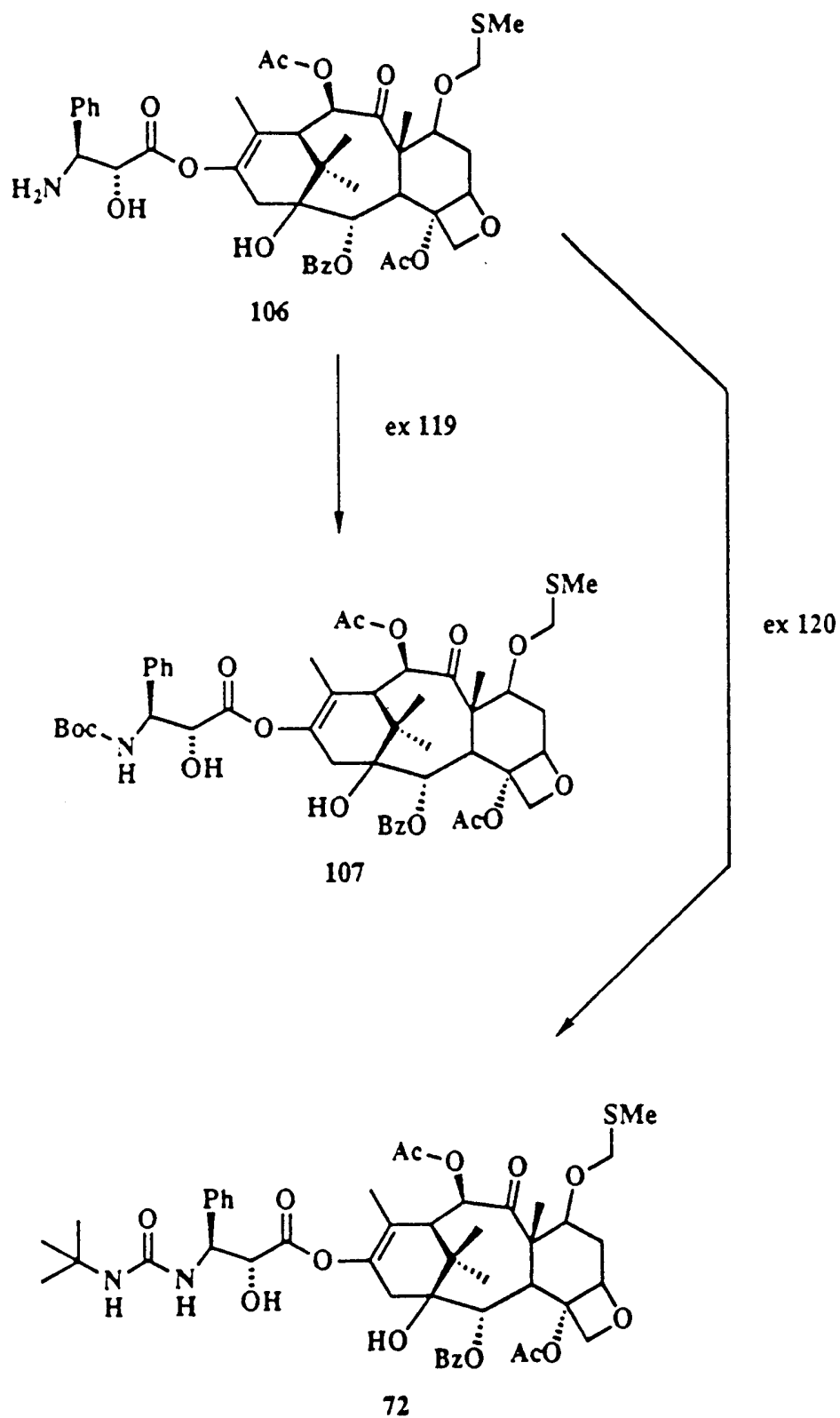
60. reakcióvázlat



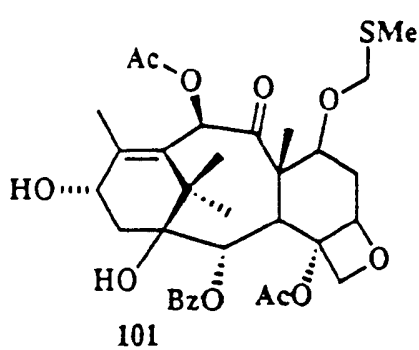
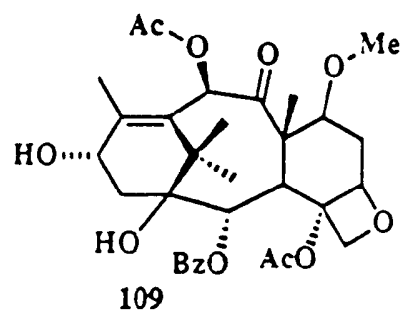
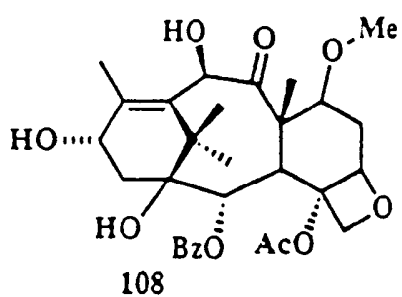
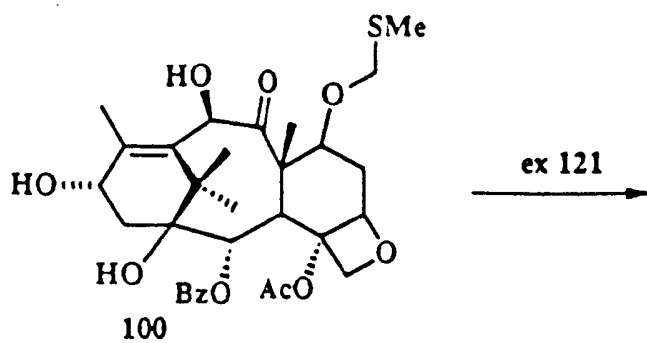
71/78

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

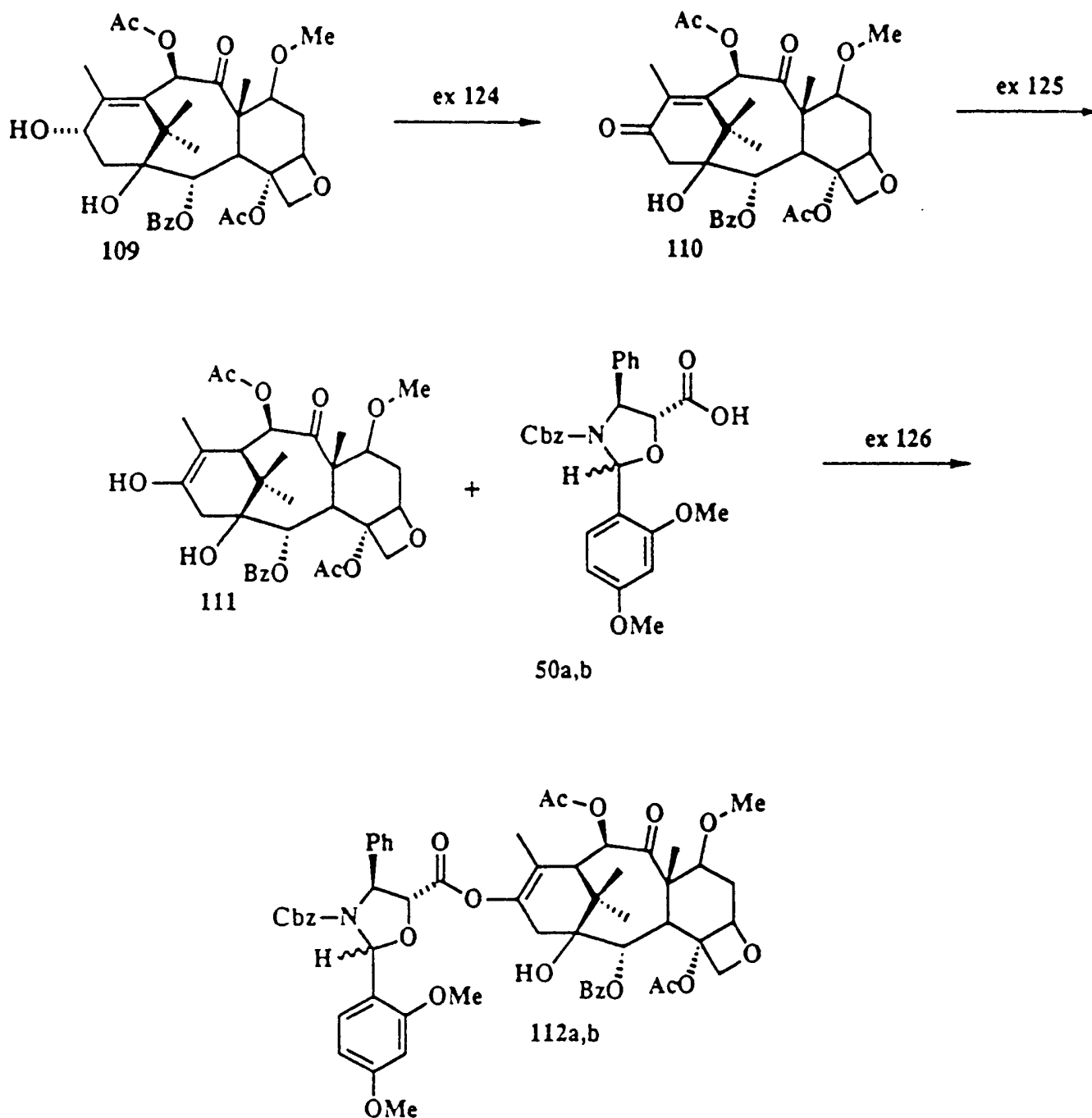
61. reakcióvázlat



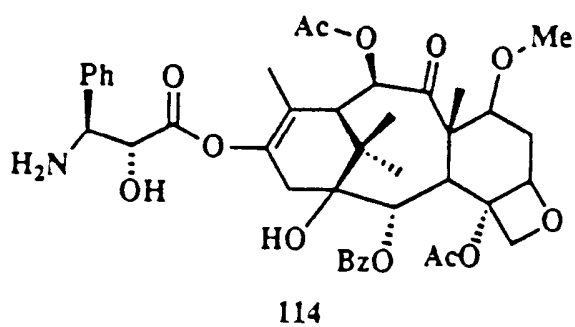
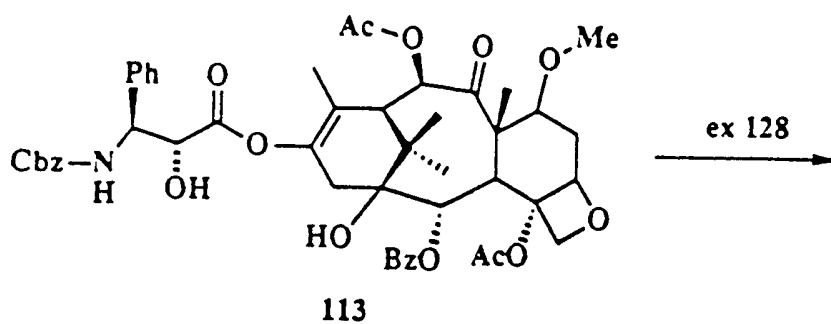
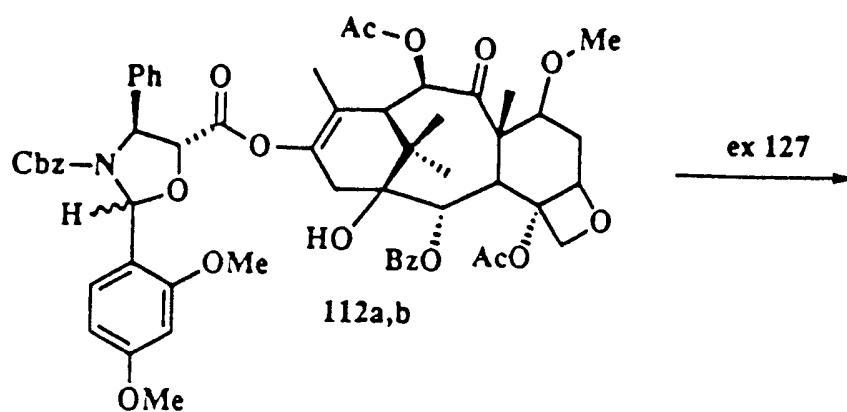
62. reakcióvázlat



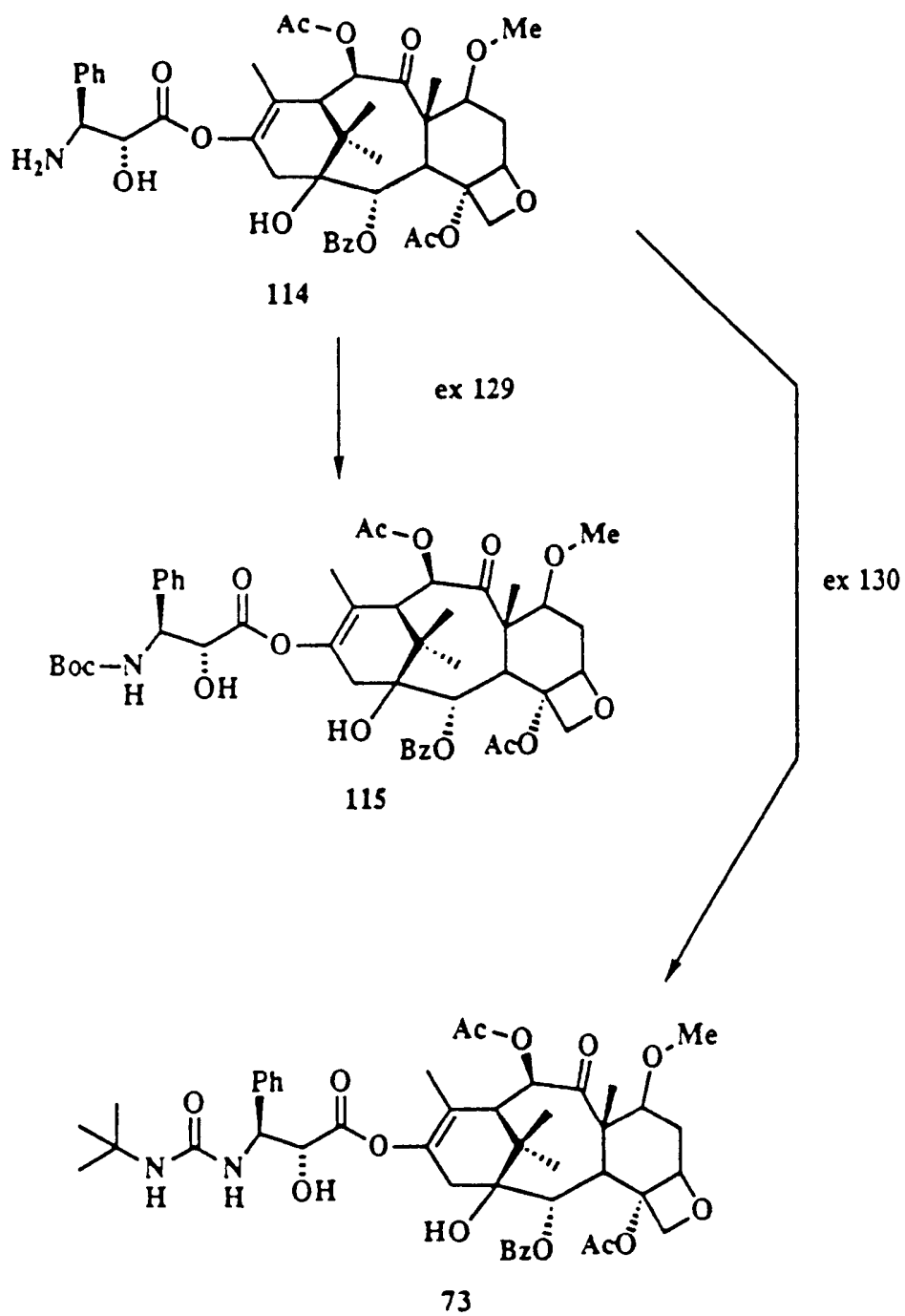
63. reakcióvázlat



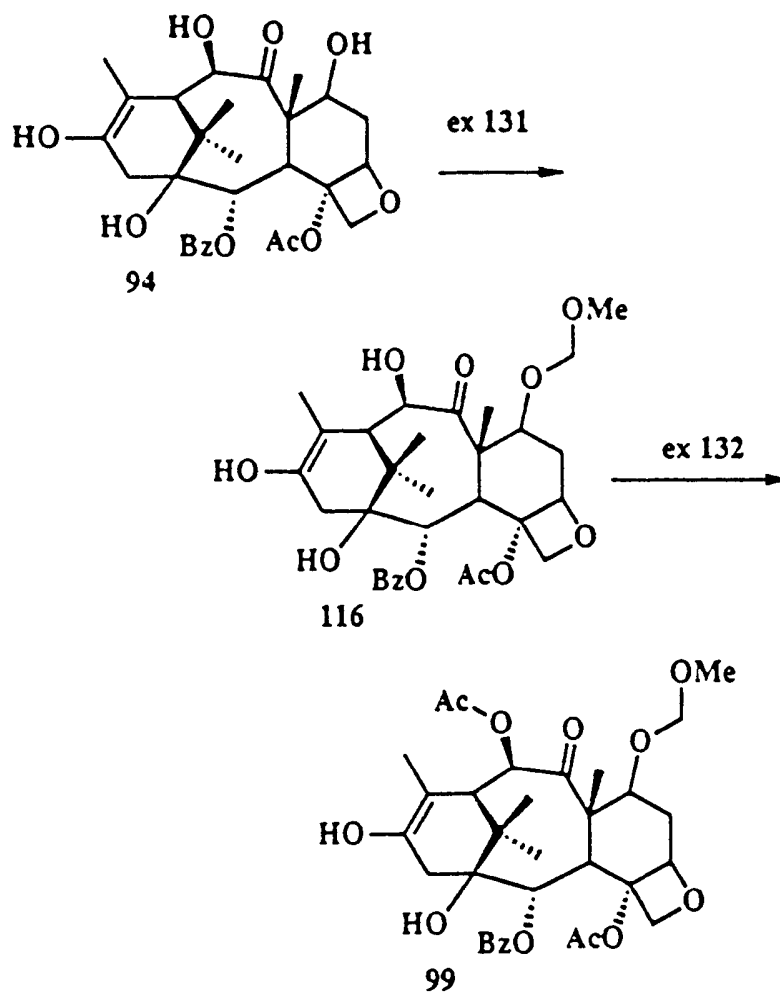
64. reakcióvázlat



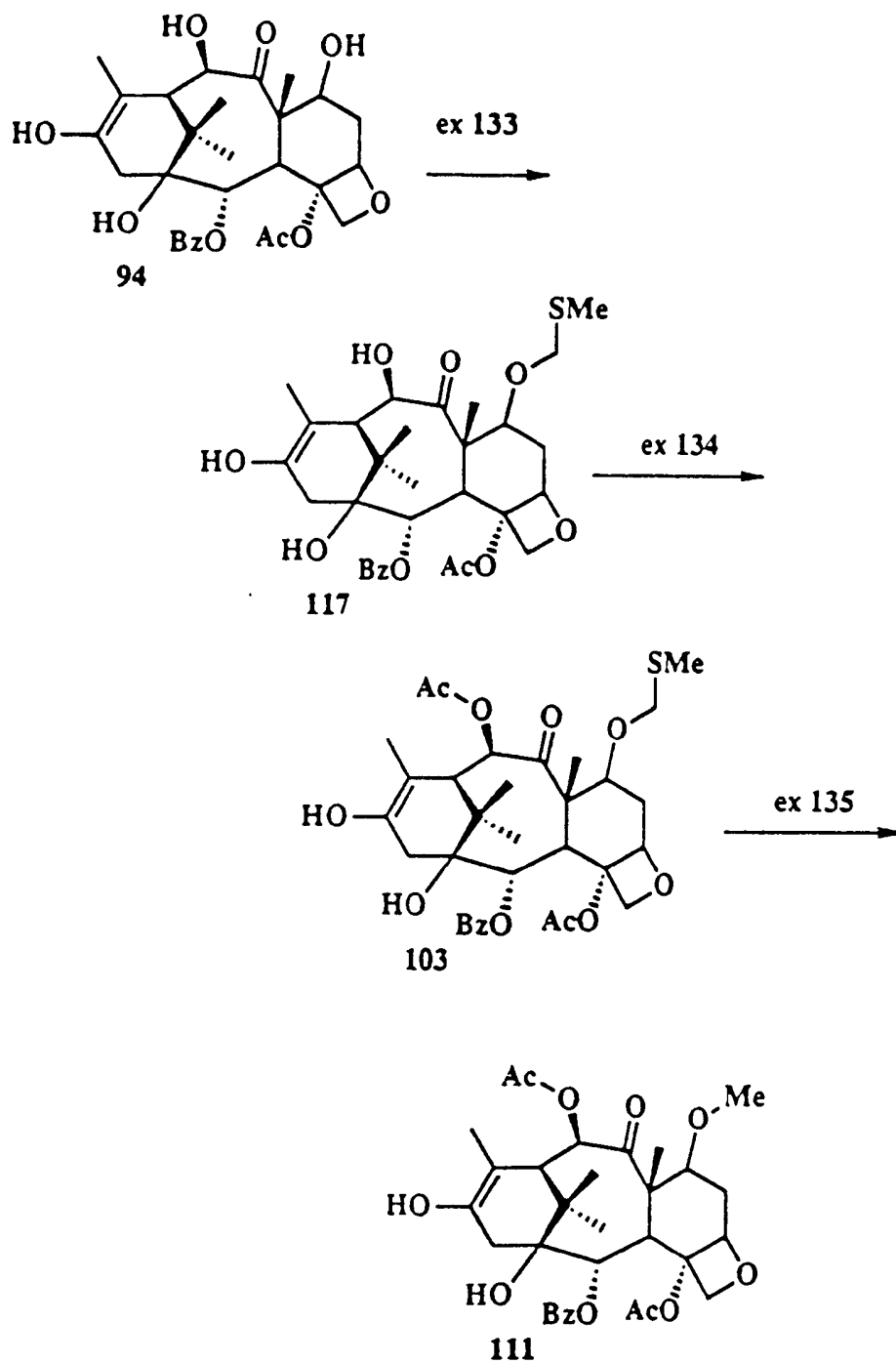
65. reakcióvázlat



66. reakcióvázlat



67. reakcióvázlat



68. reakcióvázlat

