PATENTOVÝ SPIS

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1993 - 965**

(22) Přihlášeno: **22.11.1991**

(30) Právo přednosti:

23.11.1990	**FR**	**1990/14635**
25.07.1991	**FR**	**1991/09423**

(40) Zveřejněno: **16.02.1994**
(Věstník č. 2/1994)

(47) Uděleno: **25.04.2000**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14.06.2000**
(Věstník č. 6/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/FR91/00928**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 92/09589**

(11) Číslo dokumentu:

286 749

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07 D 305/14
A 61 K 31/337
A 61 P 35/00

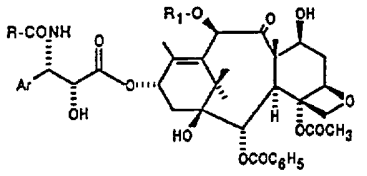
(73) Majitel patentu:
RHONE-POULENC RORER S.A., Antony, FR;

(72) Původce vynálezu:
Bourzat Jean-Dominique, Vincennes, FR;
Commercon Alain, Vitry-sur-Seine, FR;
Paris Jean-Marc, Vaires-sur-Marne, FR;

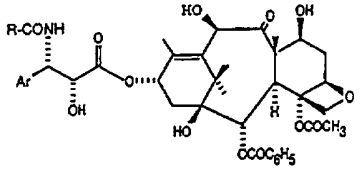
(74) Zástupce:
Traplová Jarmila JUDr. advokátka,
U průhonu 36, Praha 7, 170 00;

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy derivátů taxanu, nové takto získané deriváty a farmaceutická kompozice tyto deriváty obsahující



(I)



(Ia)

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu přípravy derivátů taxanu obecného vzorce I, ve kterém R znamená terc.butoxy-skupinu nebo fenylovou skupinu, R_1 znamená atom vodíku nebo acetylovou skupinu a Ar znamená fenylovou skupinu případně substituovanou jedním substituentem z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 C, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 C, acylamino-skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 1 až 3 C, dialkylamino-skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 C, karboxylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu; nebo alfa- nebo beta-naftylovou skupinu případně substituovanou jedním substituentem z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 C, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 C, acylamino-skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 1 až 3 C, dialkylamino-skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 C, karboxylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu. Jsou popsány i nové deriváty taxanu obecného vzorce Ia, které mají protileukemickou a protinádorovou účinnost, a farmaceutická kompozice tyto deriváty obsahující.

CZ 286749 B6

Způsob přípravy derivátů taxanu, nové takto získané deriváty a farmaceutická kompozice tyto deriváty obsahující

Oblast techniky

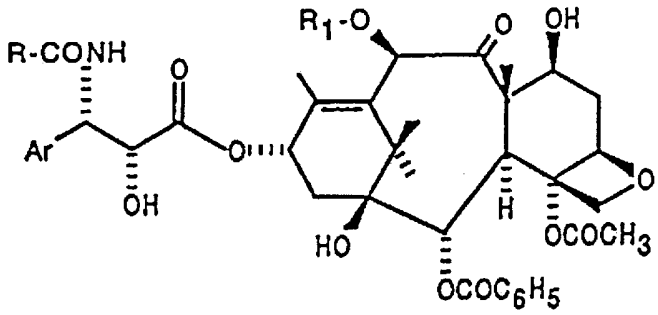
Vynález se týká způsobu přípravy derivátů taxanu, nových takto získaných derivátů a farmaceutické kompozice, která tyto nově získané deriváty taxanu obsahuje jako účinnou látku.

Dosavadní stav techniky

V patentovém spisu EP–A–0 253 739 je popsána příprava taxolu z Taxoteru (4–acetoxy–2–benzoyloxy–5–beta,20–epoxy–7beta,10beta–dihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–(3–terc.butoxykarbonylamino–3–fenyl–2–hydroxy)–(2R,3S)–propionát), který může být zase získán postupem popsaným v patentovém spisu EP–A–0 336 841, spočívajícím v kondenzaci 3–terc.butoxykarbonylamino–3–fenyl–2–(chráněné)hydroxy–kyseliny na vhodně chráněný 10–desacetylbaccatin III. Taxol a Taxoter mají protinádorové a protileukemické vlastnosti. Podle Chem. Abstr. 114 94569g (1991) jsou metabolity taxolu, které jsou hydroxylovanými deriváty na fenylovém jádře v poloze 3' nebo na fenylovém jádře benzoylového zbytku v poloze 2, výrazně méně účinné než taxol.

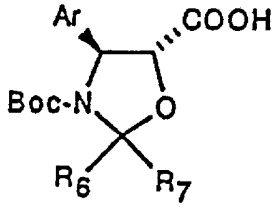
Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy derivátů taxanu obecného vzorce I



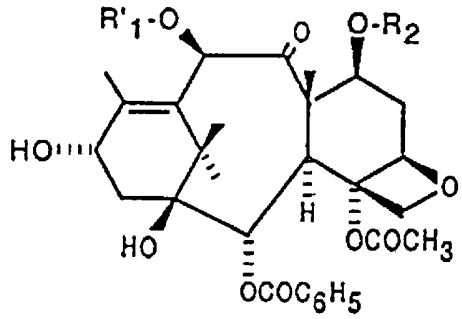
(I)

ve kterém R znamená terc.butoxy–skupinu nebo fenylovou skupinu, R_1 znamená atom vodíku nebo acetylovou skupinu a Ar znamená fenylovou skupinu případně substituovanou jedním substituentem z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy–skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino–skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, dialkylamino–skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu, nebo alfa– nebo beta–naftylovou skupinu případně substituovanou jedním substituentem z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy–skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino–skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, dialkylamino–skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu, jehož podstata spočívá v tom, že se oxazolidin obecného vzorce II



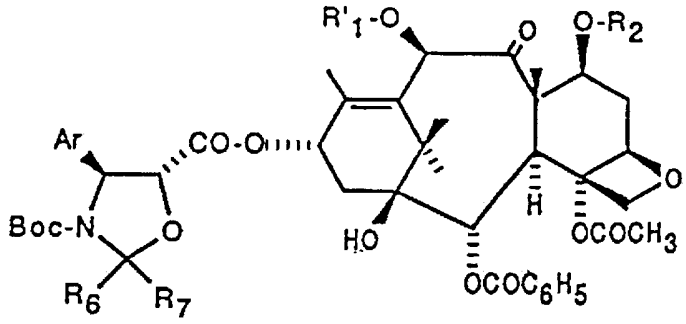
(II)

ve kterém Ar má výše uvedený význam, Boc znamená terc.butoxykarbonylovou skupinu a R_6 a R_7, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu, která obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a je případně substituována fenylovou skupinou, nebo fenylovou skupinu, nebo také R_6 a R_7 tvoří společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, kruh obsahující 4 až 7 členů, kondenzuje na taxanový derivát obecného vzorce III



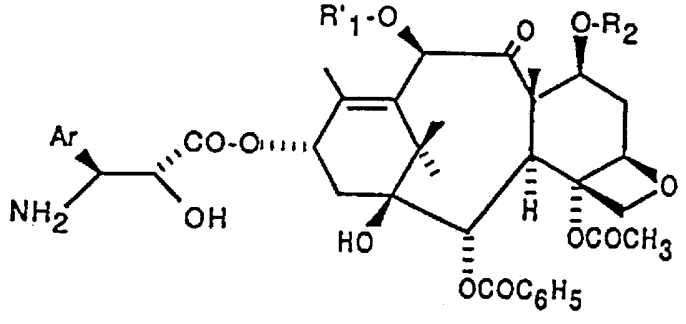
(III)

ve kterém R'_1 znamená acetylovou skupinu nebo ochrannou skupinu hydroxy–funkce tvořenou 2,2,2–trichlorethoxykarbonylovou skupinou a R_2 znamená ochrannou skupinu hydroxy–funkce tvořenou 2,2,2–trichlorethoxykarbonylovou skupinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



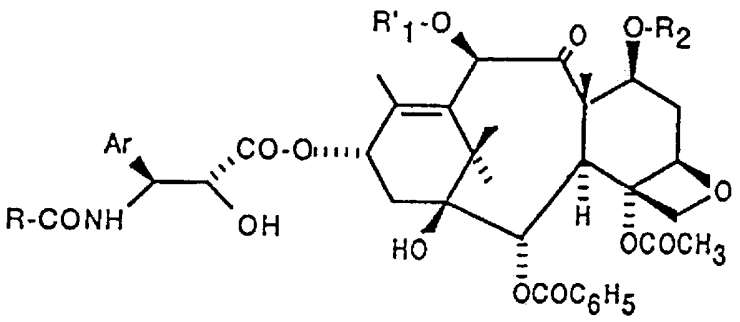
(IV)

ve kterém Ar, R'_1, R_2, R_6 a R_7 mají výše uvedené významy, která se zpracuje v kyselém prostředí za použití minerální nebo organické kyseliny v alkoholu, jakým je methanol nebo ethanol, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



(V)

ve kterém R'_1 a R_2 mají výše uvedené významy, která se uvede v reakci s di–terc.butyldikarbonátem nebo benzoylchloridem zavádějícím terc.butoxykarbonylovou resp. benzoylovou skupinu na aminovou funkci za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI

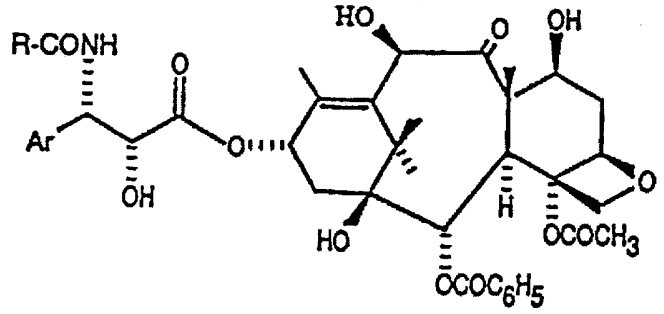


(VI)

ve které se ochranné skupiny R'_1 a R_2 nahradí atomy vodíku za použití zinku v prostředí kyseliny octové nebo za použití minerální nebo organické kyseliny v alifatickém alkoholu v přítomnosti zinku.

Kondenzace sloučeniny obecného vzorce II s taxanovým derivátem obecného vzorce III se v rámci způsobu podle vynálezu výhodně provádí v přítomnosti kondenzačního činidla, například dicyklohexylkarbodiimidu, a aktivačního činidla, například 4–dimethylaminopyridinu.

Předmětem vynálezu jsou také deriváty taxanu obecného vzorce Ia



(Ia)

ve kterém R znamená terc.butoxy–skupinu nebo fenylovou skupinu a Ar znamená fenylovou skupinu substituovanou jedním substituentem z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy–skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino–skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, dialkylamino–skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu, nebo alfa– nebo beta–naftylovou skupinu případně substituovanou jedním substituentem z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy–skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino–skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, dialkylamino–skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu.

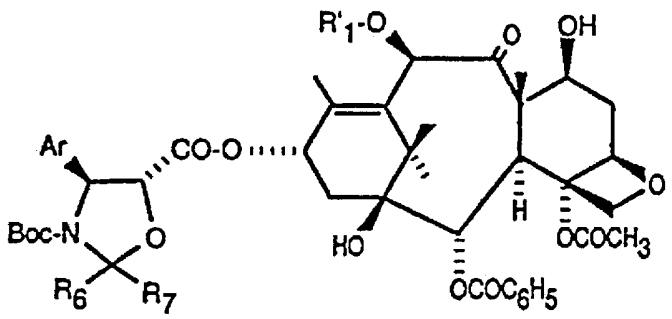
Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice s protileukemickou a protinádorovou účinností, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje alespoň jeden derivát taxanu výše uvedeného obecného vzorce Ia v čistém stavu nebo v kombinaci s jednou nebo několika farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami.

Předmětem vynálezu jsou konečně deriváty taxanu výše uvedeného obecného vzorce Ia pro léčení poruch způsobených abnormální proliferací buněk u člověka a savců.

Jak již bylo uvedeno, výhodně se výše uvedená esterifikace provádí v přítomnosti kondenzačního činidla, jakým je karbodiimid jako dicyklohexylkarbodiimid, nebo karonátové činidlo, jakým je 2–dipyridylkarbonát, a aktivačního činidla, jakým je dialkylaminopyridin jako 4–dimethylaminopyridin, a reakce se provádí v organickém rozpouštědle, jakým je benzen, toluen, xylen, ethylbenzen, isopropylbenzen nebo chlorbenzen, při teplotě 60 až 90 °C.

Je obzvláště výhodné použít molární přebytek kyseliny obecného vzorce II vzhledem k derivátu taxanu obecného vzorce III, přičemž kondenzační činidlo se použije ve stechiometrickém množství vzhledem ke kyselině obecného vzorce II a aktivační činidlo se použije ve stechiometrickém množství vzhledem k derivátu taxanu obecného vzorce III.

Sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém R'_1 má výše uvedený význam a R_2 znamená 2,2,2–trichlorethoxykarbonylovou skupinu, může být získána esterifikací derivátu taxanu obecného vzorce III, ve kterém R'_1 má výše uvedený význam a R_2 znamená trialkylsilylovou skupinu, a následnou substitucí trialkylsilylové skupiny 2,2,2–trichlorethoxykarbonylovou skupinou, přičemž se přechodně získá meziprodukt obecného vzorce IVa



(IVa)

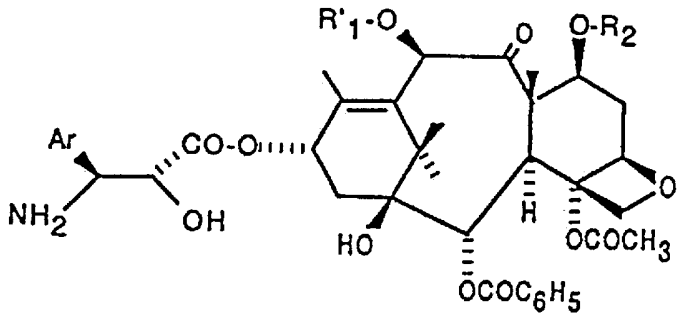
ve kterém Ar, R'_1, R_6 a R_7 mají výše uvedené významy.

Tato esterifikace může být provedena za výše popsaných podmínek.

Sloučenina obecného vzorce IVa může být získána reakcí esteru obecného vzorce IV, ve kterém R_2 znamená trialkylsilylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, s plynným chlorovodíkem v alkoholu, jakým je ethanol.

Sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém R_2 znamená 2,2,2–trichlorethoxykarbonylovou skupinu, může být získána reakcí sloučeniny obecného vzorce IVa s 2,2,2–trichlorchlorformiátem v bazickém organickém rozpouštědle, jakým je pyridin.

Sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém R_2 znamená 2,2,2–trichlorethoxykarbonylovou skupinu, se uvede v reakci s minerální nebo organickou kyselinou, případně v alkoholu, za podmínek, které nemají žádný účinek na ochranné skupiny R'_1 a R_2, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V

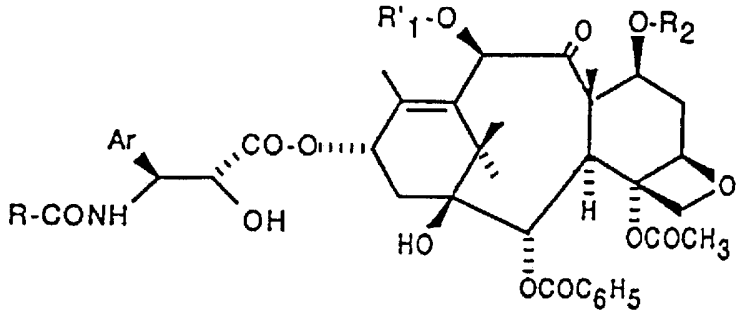


(V)

ve kterém Ar a R'_1 mají výše uvedený význam a R_2 znamená 2,2,2–trichlorethoxykarbonylovou skupinu.

Obvykle se použije kyselina mravenčí, případně v alkoholu, jakým je ethanol, nebo plynný chlorovodík v alkoholu, jakým je ethanol.

Sloučenina obecného vzorce V se uvede v reakci se sloučeninou, která umožňuje zavést na aminovou funkci terc.butoxykarbonylovou nebo benzoylovou skupinu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



(VI)

ve kterém Ar, R a R'_1 mají výše uvedené významy a R_2 znamená 2,2,2–trichlorethoxykarbonylovou skupinu.

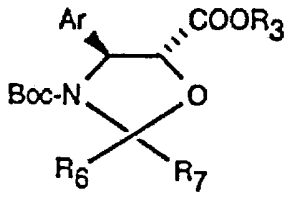
Obvykle se uvede v reakci di–terc.butyldikarbonát nebo benzoylchlorid se sloučeninou obecného vzorce VI v organickém rozpouštědle, jakým je methylenchlorid, v přítomnosti minerální báze, jakou je hydrogenuhličitan sodný, nebo organické báze, jakou je terciární amin jako triethylamin.

Sloučenina obecného vzorce VI se převede na sloučeninu obecného vzorce I substitucí 2,2,2–trichlorethoxykarbonylových skupin ve významech obecných substituentů R'_1 a R_2 atomy vodíku, přičemž tato substituce nemá žádný účinek na zbytek molekuly.

Obvykle se sloučenina obecného vzorce VI uvede v reakci se zinkem v přítomnosti kyseliny octové při teplotě 30 až 60 °C nebo s minerální nebo organickou kyselinou, jakou je kyselina chlorovodíková nebo kyselina octová, v roztoku v alifatickém alkoholu obsahujícím 1 až 3 uhlíkové atomy a v přítomnosti zinku.

Sloučenina obecného vzorce III může být připravena za použití reakčních podmínek, popsaných v evropském patentu EP 0336841.

Kyselina obecného vzorce II může být získána zmýdelněním v bazickém prostředí esteru obecného vzorce VII

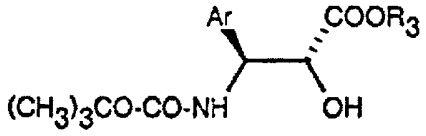


(VII)

ve kterém Ar, R_6 a R_7 mají výše uvedené významy a R_3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která je případně substituována fenylovou skupinou.

Obvykle se uvedené zmýdelnění provádí za použití minerální báze, jakou je hydroxid alkalického kovu (hydroxid lithný, sodný nebo draselný) nebo uhličitan nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu (hydrogenuhličitan sodný, uhličitan nebo hydrogenuhličitan draselný), ve vodně–alkoholickém prostředí, jakým je směs methanolu a vody, při teplotě 10 až 40 °C, výhodně při teplotě blízké 20 °C.

Ester obecného vzorce VII může být získán reakcí methoxyalkenu, který je případně substituován jednou nebo několika arylovými skupinami (2–methoxypropen), gem–dimethoxyalkanu, který je případně substituován jednou nebo několika arylovými skupinami (2,2–dimethoxypropan), nebo gem–dimethoxycykloalkanu obsahujícího 4 až 7 uhlíkových atomů, s derivátem fenylisoserinu obecného vzorce VIII

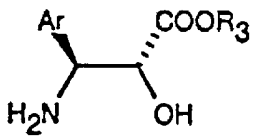


(VIII)

ve kterém Ar a R_3 mají výše uvedené významy, v racemické formě nebo výhodně ve formě 2R,3S.

Obvykle se reakce methoxyalkenu nebo gem–dimethoxyalkanu nebo gem–dimethoxycykloalkanu se sloučeninou obecného vzorce VIII provádí v inertním organickém rozpouštědle v přítomnosti silné kyseliny, jakou je kyselina p–toluensulfonová, při teplotě mezi teplotou 0 °C a teplotou varu reakční směsi. Obzvláště vhodnými rozpouštědly jsou aromatické uhlovodíky (benzen, toluen a xylen).

Sloučenina obecného vzorce VIII může být získána acylací derivátu beta–fenylisoserinu obecného vzorce IX

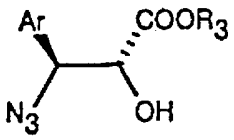


(IX)

ve kterém Ar a R_3 mají výše uvedené významy.

Tato reakce se obvykle provádí tak, že se působí di–terc.butyldikarbonátem v inertním organickém rozpouštědle, jakým je ester jako methyl– nebo ethylacetát, při teplotě 0 až 40 °C, výhodně při teplotě blízké 20 °C.

Derivát beta–fenylisoderinu obecného vzorce IX může být získán redukcí hydroxyazidu obecného vzorce X

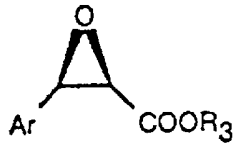


(X)

ve kterém Ar a R_3 mají výše uvedené významy.

Obvykle se uvedená redukce provádí za použití vodíku v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, jakým je paladium na uhlí, přičemž se pracuje v inertním organickém rozpouštědle, jakým je ethylacetát. S výhodou se pracuje při teplotě 0 až 50 °C. Uvedená hydrogenace se výhodně provádí za tlaku 0,1 až 0,5 MPa.

Sloučenina obecného vzorce X může být získána reakcí azidu alkalického kovu, jakým je azid sodný, s esterem kyseliny beta–fenylglycidové obecného vzorce XI

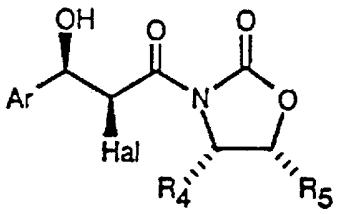


(XI)

ve kterém Ar a R_3 mají výše uvedené významy.

Obvykle se pracuje ve vodně–organické směsi, jakou je směs vody a tetrahydrofuranu, při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Ester obecného vzorce XI může být získán dehydrohalogenací sloučeniny obecného vzorce XII



(XII)

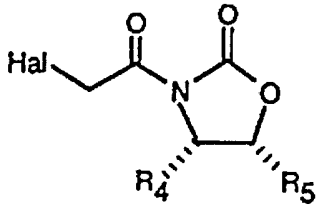
ve kterém Ar má výše uvedený význam, Hal znamená atom halogenu, výhodně atom bromu, a R_4 a R_5, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo fenylovou skupinu.

Obvykle se pracuje v přítomnosti přebytku alkoxidu alkalického kovu, který se případně připraví in situ, v inertním organickém rozpouštědle, jakým je tetrahydrofuran, při teplotě –80 až 25 °C.

Sloučenina obecného vzorce XII může být získána reakcí aldehydu obecného vzorce XIII

Ar–CHO (XIII)

ve kterém Ar má výše uvedený význam, s halogenidem obecného vzorce XIV



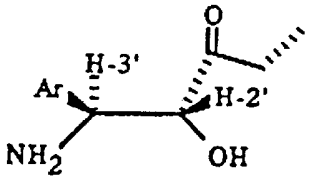
(XIV)

ve kterém Hal, R_4 a R_5 mají výše uvedené významy, který byl předběžně anionizován.

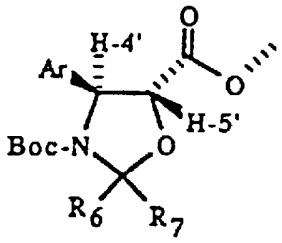
Obvykle se pracuje v inertním organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery (diethylether) a halogenované alifatické uhlovodíky (methylenchlorid), při teplotě –80 až 25 °C v přítomnosti terciárního aminu (triethylamin) a enolizačního činidla (di–n–butyltriflát).

Sloučenina obecného vzorce XIV může být získána reakcí halogenidu kyseliny halogenoctové, výhodně bromidu kyseliny bromoctové, s odpovídajícím oxazolidinonem.

Protonová nukleární magnetickorezonanční spektra jsou stanovena v deuterovaném chloroformu. Podle charakteru bočního řetězce je použito následujícího číslování atomů:



Lineární řetězec



Cyklický řetězec

Použité zkratky mají následující významy:

s = singlet
d = dublet
dd = dublet dubletu
t = triplet
q = kvadruplet
m = masif

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, které mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Roztok 0,5 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxobis–(2,2,2–trichlorethoxy)–7beta,10beta–karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–methyl–fenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionátu ve směsi 10 cm^3 methanolu a 10 cm^3 kyseliny octové se za míchání zahřívá pod atmosférou argonu až na teplotu blízkou 60 °C, načež se k roztoku přidá 1 g práškového zinku. Reakční směs se potom míchá po dobu 30 minut při

teplotě 60 °C, načež se ochladí na teplotu blízkou 20 °C a zfiltruje přes skleněnou fritu vyloženou celitem. Skleněná frita se potom promyje 3 krát 10 cm^3 dichlormethanu a filtráty se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C.

K získanému zbytku se přidá 20 cm^3 destilované vody a pevný krystalický podíl se oddělí filtrací, 4 krát promyje 5 cm^3 destilované vody a vysuší za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 20 °C po dobu 16 hodin. Získá se 0,25 g bílého nadýchaného produktu, který se chromatografuje na 40 g silikagelu (0,063–0,2 mm) naplněného v koloně o průměru 2 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 97:3 a jímají se 20 cm^3 frakce. Frakce 5 až 12 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C po dobu 16 hodin. Takto se získá 0,2 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta,10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxe–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–methylfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionátu ve formě bílého nadýchaného produktu.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_D$ = –32° (c = 0,1, methanol),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: (250 MHz, $CDCl_3$, delta–ppm) 1,14 (s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 16 nebo 17), 1,24 (s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 16 nebo 17), 1,35 (s, 9H:–C(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 1,7 (s, 1H:–O<u>H</u> 1), 1,77 (s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 19), 1,85 (m, 1H:–(CH)–<u>H</u> 6), 1,87 (s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 18), 2,26 (m, 2H:–C<u>H</u>$_2$– 14), 2,33 (s, 3H:–COC<u>H</u>$_3$), 2,4 (s, 3H:C<u>H</u>$_3$–C_6<u>H</u>$_4$), 2,6 (ddd, 1H, J=6,5, 9,5 a 15 Hz:–(CH)–<u>H</u> 6), 3,38 (d, 1H, J=5,5 Hz:–O<u>H</u> 2'), 3,92 (d, 1H, J=7 Hz:–<u>H</u> 3), 4,18 (d, 1H, J=8 Hz:–(CH)–<u>H</u> 20), 4,22 (m, 2H:–<u>H</u> 7 a –O<u>H</u> 10), 4,33 (d, 1H, J=8 Hz:–(CH)–<u>H</u> 20), 4,6 (m, 1H:–<u>H</u> 2'), 4,96 (dd, 1H, J=1,5 a 9,5 Hz:–<u>H</u> 10), 5,22 (m, 1H:–<u>H</u> 3'), 5,4 (d, J=9 Hz:–N<u>H</u>CO–), 5,68 (d, 1H, J=7 Hz:–<u>H</u> 2), 6,2 (t, 1H, J=9 Hz:–<u>H</u> 13), 7,23 (AB, 4H, J_{AB}=8 Hz:C<u>H</u>$_3$–C_6<u>H</u>$_4$), 7,5 /t, 2H, J=7,5 Hz:–OCOC_6<u>H</u>$_5$(–<u>H</u> 5)/, 7,62 /tt, 1H, J=1 a 7,5 Hz:–OCOC_6<u>H</u>$_5$–(C–<u>H</u> 4)/, 8,12 /d, 2H, J=7,5 Hz:–OCOC_6<u>H</u>$_5$ (–<u>H</u> 2 a –<u>H</u> 6)/.

4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)–7beta,10beta–karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–methylfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionát může být připraven následujícím způsobem:

K roztoku 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5alfa,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–(4–methylfenyl)/–(2R,3S)–propionátu v 5 cm^3 dichlormethanu, udržovanému pod atmosférou argonu, se přidá 0,037 g hydrogenuhličitanu sodného a potom po kapkách při teplotě blízké 20 °C roztok 0,108 g di–terc.butyldikarbonátu v 5 cm^3 dichlormethanu. Získaný roztok se míchá po dobu 24 hodin při teplotě blízké 20 °C, načež se k němu přidá směs 15 cm^3 destilované vody a 20 cm^3 dichlormethanu. Vodná fáze se oddělí dekantací a potom reextrahuje 20 cm^3 dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a potom zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C. Získá se 0,5 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–methylfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionátu ve formě bílého nadýchaného produktu.

4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–(4–methylfenyl)/–(2R,3S)–propionát může být připraven následujícím způsobem:

Roztok 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(4–methylfenyl)/–(4S,5R)–oxazolidin–5–karboxylátu v 6 cm^3 kyseliny mravenčí se míchá po dobu 4 hodin při teplotě blízké 20 °C, načež se zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C. K získanému zbytku se přidá 40 cm^3 toluenu, načež se získaný roztok zahustí

k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C. Stejná operace se opakuje se 40 cm^3 toluenu. Získaný nadýchaný produkt se rozpustí v 50 cm^3 dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá 25 cm^3 nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se oddělí dekantací a reextrahuje 25 cm^3 dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C. Získá se 0,65 g bílého nadýchaného produktu, který se chromatograficky přečistí na 40 g silikagelu (0,063–0,2 mm) naplněného v koloně o průměru 2 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 98:2 a jímají se 20 cm^3 frakce. Frakce 5 až 9 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Takto se získá 0,45 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–(4–methylfenyl)/–(2R,3S)–propionátu ve formě bílého nadýchaného produktu.

4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(4–methylfenyl)/–(4S,5R)–oxazolidin–5–karboxylát může být připraven následujícím způsobem:

K roztoku 0,4 g kyseliny 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(4–methylfenyl)–(4S,5R)–oxazolidin–5–karboxylové v 10 cm^3 toluenu se přidá 0,247 g N,N'–dicyklohexylkarbodiimidu, 0,675 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,13alfa–dihydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxenu a 0,046 g 4–dimethylaminopyridinu. Reakční směs se potom zahřívá za míchání po dobu 3 hodin na teplotu blízkou 80 °C, načež se ochladí na teplotu blízkou 20 °C a k takto ochlazené směsi se potom přidá směs 20 cm^3 dichlormethanu a 25 cm^3 nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se oddělí dekantací, načež se reextrahuje 15 cm^3 dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 50 °C. Získá se 1 g žlutého nadýchaného produktu, který se chromatograficky přečistí na 40 g silikagelu (0,063–0,2 mm) naplněného do kolony o průměru 2 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 98:2 a jímají se 15 cm^3 frakce. Frakce 3 až 6 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Takto se získá 0,6 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–texen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(4–methylfenyl/–(4S,5R)–oxazolidin–5–karboxylátu ve formě bílého pěnového produktu.

4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,13alfa–dihydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen může být připraven způsobem popsaným v evropském patentovém spisu EP 0 336 841.

Kyselina 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(4–methylfenyl)–(4S,5R)–oxazolidin–5–karboxylová může být připravena následujícím způsobem:

K roztoku 0,54 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(4–methylfenyl)/–(4S,5R)–oxazolidin–5–karboxylátu v 10 cm^3 ethanolu se při teplotě blízké 25 °C přidá roztok 0,19 g hydrátu hydroxidu lithného ve 3 cm^3 destilované vody. Reakční směs se potom míchá po dobu 20 minut při teplotě blízké 25 °C, načež se zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Získaný zbytek se rozpustí ve 3,5 cm^3 destilované vody, načež se dvakrát extrahuje 1 cm^3 diisopropyloxidu. Vodná fáze se potom okyselí na hodnotu pH blízkou 1 přidáním 5 cm^3 vodného roztoku 1N kyseliny chlorovodíkové, načež se 3 krát extrahuje 4 cm^3 dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a potom zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Takto se získá 0,43 g kyseliny 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(4–methylfenyl)–(4S,5R)–oxazolidin–5–karboxylové ve formě oranžového oleje.

Ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(4–methylfenyl)/–(4S,5R)–oxazolidin–5–karboxylát může být připraven následujícím způsobem:

Roztok 0,63 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–(4–methylfenyl)/–(2R,3S)–propionátu, 0,2 cm^3 2–methoxypropenu a 3,4 mg pyridinium–p–toluensulfonátu v 18 cm^3 toluenu se míchá po dobu 2 hodin a 30 minut při teplotě blízké 20 °C. Reakční směs se potom zahřívá až k varu a destilát se jímá do kalibrované nádobky, zatímco se po kapkách přidává roztok 1,25 cm^3 2–methoxypropenu v 15 cm^3 toluenu k reakční směsi tak, aby byl zachován stálý objem reakční směsi. Po 15 minutách destilace se přidá 3,4 mg pyridinium–p–toluensulfonátu, načež se v destilaci pokračuje ještě po dobu 15 minut. Objem jímaného destilátu činí 20 cm^3. Reakční směs se ochladí na teplotu blízkou 20 °C, načež se k reakční směsi přidají 2 cm^3 nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se oddělí dekantací a extrahuje 2 krát 5 cm^3 dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,3 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Takto se získá 0,54 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(4–methylfenyl)/–(4S,5R)–oxazolidin–5–karboxylátu ve formě žlutého oleje.

Ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–(4–methylfenyl)/–(2R,3S)–propionát může být připraven následujícím způsobem:

K roztoku 0,8 g ethyl–/3–amino–2–hydroxy–3–(4–methylfenyl)/–(2R,3S)–propionátu ve 12 cm^3 dichlormethanu, udržovanému pod atmosférou argonu, se přidá 0,33 g hydrogenuhličitanu sodného a potom po kapkách při teplotě blízké 20 °C roztok 0,94 g di–terc.butyldikarbonátu ve 4 cm^3 dichlormethanu. Získaný roztok se potom míchá po dobu 2 hodin a 30 minut při teplotě blízké 20 °C, načež se k němu přidá 20 cm^3 destilované vody. Vodná fáze se oddělí dekantací a potom reextrahuje 20 cm^3 dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a potom zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C. Takto se získá 0,65 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–(4–methylfenyl)/–(2R,3S)–propionátu tajícího při teplotě 130 °C.

Ethyl–/3–amino–2–hydroxy–3–(4–methylfenyl)/–(2R,3S)propionát může být připraven následujícím způsobem:

K roztoku 1,15 g ethyl–/3–azido–2–hydroxy–3–(4–methylfenyl)/–(2R,3S)–propionátu ve 35 cm^3 ethylacetátu se přidá 0,115 g 10% paladia na práškovém aktivním uhlí. Reakční směs se míchá za tlaku 120 kPA vodíku a při teplotě blízké 22 °C po dobu 8 hodin, načež se zfiltruje přes skleněnou fritu vyloženou celitem. Skleněná frita se promyje 5 cm^3 ethylacetátu a filtráty se sloučí a potom zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Takto se získá 0,83 g ethyl–/3–amino–2–hydroxy–3–(4–methyl)/–(2R,3S)–propionátu ve formě světležluté pasty.

Ethyl–/3–azido–2–hydroxy–3–(4–methylfenyl)/–(2R,3S)–propionát může být získán následujícím způsobem:

K roztoku 2,2 g ethyl–/3–(4–methylfenyl)/–(2R,3R)–oxiran–2–karboxylátu v 60 cm^3 ethanolu se přidá 1,04 g azidu sodného a 0,86 g chloridu amonného. Reakční směs se míchá a zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin a 30 minut, načež se ochladí na teplotu blízkou 20 °C a k takto ochlazené reakční směsi se potom přidá směs 50 cm^3 ethylacetátu a 50 cm^3 destilované vody. Vodná fáze se oddělí dekantací a reextrahuje 50 cm^3 ethylacetátu. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a potom zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C. Získá se 2,4 g oranžového oleje, který se chromatograficky přečistí na 80 g silikagelu (0,063–0,2 mm) naplněného v koloně o průměru 2 cm, přičemž se jako elační soustava použije směs cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém

poměru 90:10 a jímají se 50 cm^3 frakce. Frakce 8 až 16 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Takto se získá 1,55 g ethyl–/3–azido–2–hydroxy–3–(4–methylfenyl)/–(2R,3S)–propionátu ve formě oranžového oleje.

Ethyl–/3–(4–methylfenyl)/–(2R,3R)–oxirankarboxylát může být získán následujícím způsobem:

K roztoku 2,3 cm^3 ethanolu ve 40 cm^3 tetrahydrofuranu, ochlazenému na teplotu –75 °C, se přidá za udržování teploty –75 °C 25 cm^3 1,6M roztoku n–butyllithia v hexanu a potom po kapkách roztok 8,36 g 3–(2S,3R)–/2–brom–3–hydroxy–3–(4–methylfenyl)–1–oxopropyl/–4–methyl–5–fenyl–2–(4S,5R)–oxazolidinonu ve 120 cm^3 tetrahydrofuranu. Reakční směs se potom ohřeje až na teplotu blízkou 0 °C, načež se na teplotě 0 °C udržuje po dobu jedné hodiny a potom se znovu ochladí na teplotu blízkou –75 °C. Za udržování teploty –75 °C se potom přidá roztok 5,04 g kyseliny citronové ve 28 cm^3 tetrahydrofuranu. Reakční směs se zahřeje až na teplotu 15 °C, načež se při teplotě 15 °C udržuje po dobu jedné hodiny. Potom se k ní přidá směs 40 cm^3 destilované vody a 200 cm^3 diethyletheru. Vodná fáze se oddělí dekantací a reextrahuje 2 krát 50 cm^3 diethyletheru. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a potom zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C. Získá se 5,3 g oranžového oleje, který se chromatograficky přečistí na 200 g silikagelu (0,063–0,2 mm) naplněného v koloně o průměru 2 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 90:10 a jímají se frakce o objemu 50 cm^3. Frakce 10 až 20 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Takto se získá po krystalizaci z diisopropyloxidu 2,2 g ethyl–/3–(4–methylfenyl)/–2–(2R,3R)–oxirankarboxylátu tajícího při teplotě 66 °C.

3–(2S,3R)–/2–Brom–3–hydroxy–3–(4–methylfenyl)–1–oxopropyl/–4–methyl–5–fenyl–2–(4S,5R)–oxazolidin může být získán následujícím způsobem:

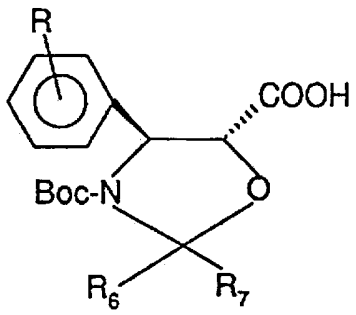
K roztoku 35,8 g 3–(2–brom–1–oxoethyl)–4–methyl–5–fenyl–2–(4S,5R)–oxazolidinonu ve 300 cm^3 bezvodého diethyletheru se při teplotě blízké 20 °C přidá 23,4 cm^3 triethylaminu a potom po kapkách 135 cm^3 1M roztoku di–n–butylbortriflátu v dichlormethanu. Reakční směs se ochladí na teplotu blízkou –75 °C a k takto ochlazené reakční směsi se při teplotě –75 °C přidá 10,64 cm^3 4–methylbenzaldehydu, načež se reakční směs znovu zahřeje až na teplotu blízkou 20 °C a na této teplotě se potom udržuje po dobu 18 hodin. Potom se přidá 100 cm^3 nasyceného roztoku hydrogensíranu sodného a vodná fáze se oddělí dekantací a 2 krát reextrahuje 100 cm^3 diethyletheru. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a potom zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C. Získá se 69 g hnědého oleje, který se chromatograficky přečistí na 2000 g silikagelu (0,063–0,2 mm) naplněného do kolony o průměru 5 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 70:30 a jímají se frakce o objemu 200 cm^3. Frakce 16 až 24 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Takto se získá po krystalizaci z diisopropyloxidu 17 g 3–(2S,3R)–/2–brom–3–hydroxy–3–(4–methylfenyl)–1–oxopropyl/–4–methyl–5–fenyl–2–(4S,5R)–oxazolidinonu tajícího při teplotě 139 °C.

3–(2–Brom–1–oxoethyl)–4–methyl–5–fenyl–2–(4S,5R)–oxazolidinon může být připraven následujícím způsobem:

K roztoku 106,2 g 4–methyl–5–fenyl–2–(4S,5R)–oxazolidinonu v 1080 cm^3 bezvodého tetrahydrofuranu, ochlazenému na teplotu blízkou –75 °C, se přidá 375 cm^3 1,6M roztoku n–butyllithia v hexanu a potom po kapkách 62,6 cm^3 bromacetylbromidu. Reakční směs se míchá při teplotě blízké –70 °C po dobu jedné hodiny a 30 minut, načež se znovu zahřeje až na teplotu blízkou –10 °C a k takto ohřáté směsi se potom přidá 600 cm^3 nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Vodná fáze se oddělí dekantací a reextrahuje 500 cm^3 diethyletheru. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého

tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C. Získá se 201 g žlutého oleje, který se chromatograficky přečistí na 4000 g silikagelu (0,063–0,2 mm) naplněného do kolony o průměru 10 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 66:33 a jímají se frakce o objemu 500 cm^3. Frakce 4 až 13 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Takto se získá 139,5 g 3–(2–brom–1–oxoethyl)–4–methyl–5–fenyl–2–(4S,5R)–oxazolidinonu ve formě světležlutého oleje.

Postupuje-li se stejně jako v příkladu 1, avšak za použití výchozího oxazolidinového derivátu obecného vzorce:



potom se získají následující sloučeniny:

(2R,3S)–4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta–10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–3–terc.butoxykarbonylamino–3–(2–methylfenyl)–2–hydroxypropionát, (R = 2–methyl);

(2R,3S)–4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta–10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–3–terc.butoxykarbonylamino–3–(3–methylfenyl)–2–hydroxypropionát, (R = 3–methyl);

(2R,3S)–4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta–10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–3–terc.butoxykarbonylamino–3–(3–methoxyfenyl)–2–hydroxypropionát, (R = methoxy);

(2R,3S)–4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta–10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–trifluormethylfenyl)–2–hydroxypropionát, (R = trifluormethyl);

(2R,3S)–4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta–10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–hydroxyfenyl)–2–hydroxypropionát, (R = hydroxy);

(2R,3S)–4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta–10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–3–terc.butoxykarbonylamino–3–(2,4–difluorfenyl)–2–hydroxypropionát, (R = F,F);

(2R,3S)–4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta–10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–hydroxykarbonylfenyl)–2–hydroxy-propionát, (R = –(CO)–OH);

(2R,3S)–4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta–10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–3–terc.butoxykarbonylamino–3–(3–acetylaminofenyl)–2–hydroxypropionát, (R = –NH–(CO)–CH_3);

(2R,3S)–4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta–10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–3–terc.butoxykarbonylamino–3–(3–dimethylaminofenyl)–2–hydroxypropionát, (R = –$N(CH_3)_2$.

Příklad 2

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 1, potom se z 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.–butoxykarbonylamino–3–(2–fluorfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionátu získá 0,17 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta,10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–3–(2–fluorfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionátu ve formě bílé pevné pěny.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_D$ = –42 °C (c = 0,58, methanol),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, $CDCl_3$, delta–ppm) 1,14 (s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 16 nebo 17), 1,25 (s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 16 nebo 17), 1,32 (s, 9H:–C(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 1,76 (s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 19), 1,86 (m, 1H:–(CH)–<u>H</u> 6), 1,93 (s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 18), 2,22 (dd, 1H, J=9 a 16 Hz:–(CH)–<u>H</u> 14), 2,37 (dd, 1H, J=9 a 16 Hz:–(CH)–<u>H</u> 14), 2,45 (s, 3H:–COC<u>H</u>$_3$), 2,6 (m, 1H:–(CH)–<u>H</u> 6), 3,35 (s, 1H:–O<u>H</u> 2'), 3,94 (d, 1H, J=7 Hz:–<u>H</u> 3), 4,26 (AB, 2H, J_{AB}=9 Hz:–C<u>H</u>$_2$–20), 4,28 (dd, 1H, J=7 a 12 Hz:–<u>H</u> 7), 4,62 (m, 1H:–<u>H</u> 2'), 4,98 (d, 1H, J=9 Hz:–<u>H</u> 5), 5,23 (s, 1H:–<u>H</u> 10), 5,45 a 5,58 (d a d, každý 1H, J=10 Hz:–C<u>H</u>–N<u>H</u>CO–), 5,7 (d, 1H, J=7 Hz:–<u>H</u> 2), 6,28 (t, 1H, J=9 Hz:–<u>H</u> 13), 7,06 až 7,4 (m, 4H: F–C_6<u>H</u>$_4$), 7,5 /t, 2H, J=8 Hz:–$OCOC_6H_5$(–<u>H</u> 3 a –<u>H</u> 5)/, 7,61 /t, 1H, J=8 Hz:–$OCOC_6H_5$(–<u>H</u> 4)/, 8,13 /d, 2H, J=8 Hz:–$OCOC_6H_5$(–<u>H</u> 2 a –<u>H</u> 6)/.

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 1, potom se z odpovídajících výchozích látek připraví následující meziprodukty:

4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–(2–fluorfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě bílé pěny,

4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–(2–fluorfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě bílé pěny,

4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(2–fluorfenyl)/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát ve formě bílé pěny,

kyselina 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(2–fluorfenyl)–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylová ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 164 °C,

ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(2–fluorfenyl)/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát ve formě žlutého oleje,

ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–(2–fluorfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 99 °C,

ethyl–/3–amino–2–hydroxy–3–(2–fluorfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 73 °C,

ethyl–/3–azido–2–hydroxy–3–(2–fluorfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě žlutého oleje,

ethyl–/3–(2–fluorfenyl)/–2–(2R,3R)–oxirankarboxylát ve formě žlutého oleje a

3–(2S,3R)–/2–brom–3–hydroxy–3–(2–fluorfenyl)–1–oxopropyl/–4–methyl–5–fenyl–2–(4S,5R)–oxazolidinon ve formě žluté pěny.

Příklad 3

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 1, potom se z 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–/3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–chlorfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionátu získá 0,35 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta,10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–chlorfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionátu ve formě bílé pěny.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_{D}$ = –27° (c = 0,97, methanol),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, $CDCl_3$, delta–ppm) 1,15 (s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 16 nebo 17), 1,25 (s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 16 nebo 17), 1,35 (s, 9H:–C(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 1,77 (s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 19), 1,9 (m, 1H:–(CH)–<u>H</u> 6 a s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 18), 2,3 (d, 2H, J=8,5 Hz:–C<u>H</u>$_2$ 14), 2,39 (s, 3H:–COC<u>H</u>$_3$), 2,6 (m, 1H:(CH)–<u>H</u> 6), 3,48 (s, 1H:–O<u>H</u> 2'), 3,92 (d, 1H, J=7 Hz:–<u>H</u> 3), 4,24 (dd, 1H, J=7 a 12 Hz:–<u>H</u> 7), 4,26 (AB, 2H, J_{AB}=9 Hz:–C<u>H</u>$_2$– 20), 4,61 (s, 1H:–<u>H</u> 2'), 4,96 (d, 1H, J=9 Hz:–<u>H</u> 5), 5,24 (s, 1H:–<u>H</u> 10), 5,26 (m, 1H:–<u>H</u> 3'), 5,43 (d, 1H, J=9 Hz:–N<u>H</u>CO), 5,68 (d, 1H, J=7 Hz:–<u>H</u> 2), 6,25 (t, 1H, J=8,5 Hz:–<u>H</u> 13), 7,35 (m, 4H:Cl–C$_6$<u>H</u>$_4$), 7,5 /t, 2H, J=8 Hz:–OCOC$_6$H$_5$ (–<u>H</u> 3 a –<u>H</u> 5)/, 7,62 /t, 1H, J=8 Hz:–OCOC$_6$H$_5$ (–<u>H</u> 4)/, 8,10 /d, 2H, J=8 Hz:–OCOC$_6$H$_5$ (–<u>H</u> 2 a –<u>H</u> 6)/.

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 1, potom se z odpovídajících výchozích látek připraví následující meziprodukty:

4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–chlorfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionát,

4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–(4–chlorfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě bílé pěny,

4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(4–chlorfenyl)/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát ve formě bílé pěny,

kyselina 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(4–chlorfenyl)–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylová ve formě bezbarvého oleje,

ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(4–chlorfenyl)/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát ve formě žlutého oleje,

ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–(4–chlorfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě krémově zbarvených krystalů tajících při teplotě 117 °C,

ethyl–/3–amino–2–hydroxy–3–(4–chlorfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě hnědého oleje,

ethyl–/3–azido–2–hydroxy–3–(4–chlorfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě žlutého oleje,

ethyl–/3–(4–chlorfenyl)/–2–(2R,3R)–oxirankarboxylát ve formě žlutého oleje a

3–(2S,3R)–/2–brom–3–hydroxy–3–(4–chlorfenyl)–1–oxopropyl/–4–methyl–5–fenyl–2–(4S,5R)–oxazolidinin ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 140 °C.

Příklad 4

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 1, potom se z 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–methoxyfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionátu získá 0,15 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta,10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa—yl–/3–terc.butoxy–3–(4–methoxyfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionátu ve formě bílé pěny.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_{D}$ = –32° (c = 0,47, methanol),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, $CDCl_3$, delta–ppm) 1,15 (s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 16 nebo 17), 1,25 (s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 16 nebo 17), 1,38 (s, 9H:–C(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 1,7 (m, 1H:–OH 1), 1,78 (s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 19), 1,88 (m, 1H:–(CH)–<u>H</u> 6 a s, 3H:–C<u>H</u>$_3$ 18), 2,28 (d, 2H, J=8,5 Hz:–C<u>H</u>$_2$ 14), 2,38 (s, 3H:–COC<u>H</u>$_3$), 2,6 (m, 1H:–(CH)–<u>H</u> 6), 3,4 (m, 1H:–O<u>H</u> 2'), 3,8 (s, 3H:–C_6H_4OC<u>H</u>$_3$), 3,92 (d, 1H, J=7 Hz:–<u>H</u> 3), 4,2 a 4,33 (2d, každý 1H, J=9 Hz:–C<u>H</u>$_2$ 20), 4,25 (m, 1H:–<u>H</u> 7), 4,1 až 4,4 (m šir., 1H:–O<u>H</u> 10), 4,59 (m, 1H:–<u>H</u> 2'), 4,95 (d, 1H, J=9 Hz:–<u>H</u> 5), 5,2 a 5,37 (2m, každý 1H:–C<u>H</u>–N<u>H</u>COO–), 5,22 (s, 1H:–<u>H</u> 10), 5,69 (d, 1H, J=7 Hz:–<u>H</u> 2), 6,22 (t, 1H, J=8,5 Hz:–<u>H</u> 13), 6,92 /d, 2H, J=8 Hz:–C_6H_4–OC<u>H</u>$_3$ (–<u>H</u> 3 a –<u>H</u> 5)/, 7,31 /d, 2H, J=8 Hz:–C_6H_4–OC<u>H</u>$_3$ (–<u>H</u> 2 a –<u>H</u> 6)/, 7,45 /t, 2H, J=Hz:–OCOC_6H_5 (–<u>H</u> 3 a –<u>H</u> 5)/, 7,62 /t, 1H, J=8 Hz: –OCOC_6H_5 (–<u>H</u> 4)/, 8,11 /d, 2H, J=8 Hz:–OCOC_6H_5 (–<u>H</u> 2 a –<u>H</u> 6)/.

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 1, potom se z odpovídajících výchozích látek připraví následující meziprodukty:

4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–methoxyfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionát ve formě bílé pěny,

4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10bta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–(4–methoxyfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionát ve formě bílé pěny,

4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2,2–dimethyl–4–(4–methoxyfenyl)/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát ve formě bílé pěny,

kyselina 3–terc.butoxy–2,2–dimethyl–4–(4–methoxyfenyl)–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylová ve formě bílé pěny,

ethyl–/3–terc.butoxy–2,2–dimethyl–4–(4–methoxyfenyl)/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát ve formě žlutého oleje,

ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–(4–methoxyfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 135 °C,

ethyl–/3–amino–2–hydroxy–3–(4–methoxyfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě žlutého oleje,

ethyl–/3–azido–2–hydroxy–3–(4–methoxyfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě žlutého oleje,

ethyl–/3–(4–methoxyfenyl)/–2–(2R,3R)–oxirankarboxylát ve formě žlutého oleje a

3–(2S,3R)–/2–brom–3–hydroxy–3–(4–methoxyfenyl)–1–oxopropyl/–4–methyl–5–fenyl/–2–(4S,5R)–oxazolidinon ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 130 °C.

Příklad 5

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 1, potom se z 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–fluorfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionátu získá 0,08 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta,10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–fluorfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionátu ve formě bílé pěny.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_{D}$ = –35° (c = 0,49, methanol),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: (250 MHz, $CDCl_3$, delta–ppm) 1,14 (s, 3H):–$C\underline{H}_3$ 16 nebo 17), 1,25 (s, 3H:–$C\underline{H}_3$ 16 nebo 17), 1,35 (s, 9H:–$C(C\underline{H}_3)_3$, 1,7 (m, 1H:–O<u>H</u> 1), 1,77 (s, 3H: –$C\underline{H}_3$ 19), 1,87 (m, 1H:–(CH)–<u>H</u> 6), 2,3 (d, 2H, J=9 Hz:–C–$\underline{H}_2$ 14), 2,36 (s, 3H:–$COC\underline{H}_3$), 2,6 (m, 1H:–(CH)–<u>H</u> 6), 3,43 (m, 1H:–O<u>H</u> 2'), 3,93 (d, 1H, J=7 Hz:–<u>H</u> 3), 4,2 a 4,33 (AB, 2H, J_{A-B}=8 Hz:–$C\underline{H}_2$ 20), 4,23 (m, 1H:–<u>H</u> 7), 4,6 (m, 1H:–<u>H</u> 2'), 4,96 (dd, 1H, J=2 a 10,5 Hz:–<u>H</u> 5), 5,22 (s, 1H:–<u>H</u> 10), 5,25 (m, 1H:–<u>H</u> 3'), 5,42 (d, 1H, J=Hz:–CH–N<u>H</u>CO–), 5,7 (dd, 1H, J=7 Hz: –<u>H</u> 2), 6,24 (t, 1H, J=9 Hz:–<u>H</u> 13), 7,09 /t, 2H, J=8,5 Hz:F–C_6H_4 (–<u>H</u> 3 a –<u>H</u> 5)/, 7,38 /dd, 2H, J=8,5 Hz:F–C_6H_4 (–<u>H</u> 6)/, 7,5 /t, 2H, J=8,5 Hz:–$OCOC_6H_5$(–<u>H</u> 3 a –<u>H</u> 5)/, 7,62 /t, 1H, J=8,5 Hz: –$OCOC_6H_5$(–<u>H</u> 4)/, 8,1 /d, 2H, J=8,5 Hz:–$OCOC_6H_5$(–<u>H</u> 2 a –<u>H</u> 6)/.

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 1, potom se z odpovídajících výchozích látek připraví následující meziprodukty:

4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–3–(4–fluorfenyl)–2–hydroxy/–(2R,3S)–propionát ve formě bílé pěny,

4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–(4–fluorfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě bílé pěny,

4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(4–fluorfenyl)/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát ve formě bílé pěny,

kyselina 3–terc.butoxy–2,2–dimethyl–4–(4–fluorfenyl)–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylová ve formě žlutého oleje,

ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–(4–fluorfenyl)/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát ve formě žlutého oleje,

ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–(4–fluorfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 116 °C,

ethyl–/3–amino–2–hydroxy–3–(4–fluorfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 105 °C,

ethyl–/3–azido–2–hydroxy–3–(4–fluorfenyl)/–(2R,3S)–propionát ve formě žlutého oleje,

ethyl–/3–(4–fluorfenyl)/–2–(2R,3S)–oxirankarboxylát ve formě žlutých krystalů tajících při teplotě 40 °C a

3–(2S,3R)–/2–brom–3–hydroxy–3–(4–fluorfenyl)–1–oxopropyl/–4–methyl–5–fenyl–2–(4S,5R)–oxazolidinon.

Příklad 6

K roztoku 5,52 g kyseliny 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylové ve 350 cm^3 toluenu se přidá 3,55 g N,N'–dicyklohexylkarbodiimidu. Získaný roztok se míchá po dobu 10 minut při teplotě 20 °C, načež se k němu přidají 3 g 4,10beta–diacetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,13alfa–dihydroxy–9–oxo–7beta–triethylsilyloxy–11–taxenu /připraveného postupem, popsaným J–N. Denis–em a kol. v J. Am. Chem. Soc., 110, 5917 (1988)/ a 52 g 4–dimethylaminopyridinu. Reakční směs se potom zahřívá po dobu dvou hodin na teplotu blízkou 80 °C, načež se po ochlazení reakční směsi na teplotu blízkou 20 °C přidá 250 cm^3 nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se oddělí dekantací a potom extrahuje 2 krát 200 cm^3 dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 30 °C. Získá se 10,8 g oranžového oleje, který se přečistí mžikovou chromatografií, při které se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99,5:0,5. Po zahuštění k suchu frakcí 60 až 73 za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C se získá 3,7 g 4,10beta–diacetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta–triethylsilyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu ve formě žluté pěny.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_D$ = –45,3° (c = 0,5, methanol),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz posuny v ppm) 7,35 ppm m, 5H, C_6H_5 (řetězec), 6,5 ppm s, 1H, H–10, 6,25 ppm t, 1H, H–13, 5,15 ppm m, 1H, CHN (H–4'), 4,5 ppm m, 2H, CHO (H–5')+ H–7, 4,15 a 4,25 ppm 2d, 2H, H–20, 1,25 ppm s, 15, $C(CH_3)_3$–$2CH_3$ taxenového cyklu, 0,98 ppm t, 9H, CH_3CSi, 0,6 ppm q, 6H, CH_2Si.

3 g 4,10beta–diacetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta–triethylsilyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu se přidá k 60 cm^3 1N ethanolového roztoku plynného chlorovodíku, udržovaného na teplotě 0 °C. Reakční směs se míchá po dobu 48 hodin při teplotě 0 °C, načež se k ní přidá 250 cm^3 dichlormethanu a potom směs 30 cm^3 nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 30 cm^3 vody. Organická fáze se oddělí dekantací, vysuší nad

síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 30 °C. Získá se 2,8 bílé pěny, která se přečistí mžikovou chromatografií, při které se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1. Po zahuštění k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C frakcí 15 až 30 se získá 2,33 g 4,10beta–diacetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta–dihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu ve formě žluté pěny.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_{D}$ = –65,1° (c = 1, methanol),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: (250 MHz, posuny v ppm) 7,35 ppm m, 5H, C_6H_5 (řetězec), 6,3 ppm m, 2H, H–10 a H–13, 5,1 ppm m, 1H, CHN (H–4'), 4,5 ppm d, 1H, CHO (H–5'), 4,45 ppm m, 1H, H–7, 4,1 a 4,3 ppm 2d, 2H, H–20, 1,05 až 1,15 ppm m, 9H, $C(CH_3)_3$.

K roztoku 2,3 g 4,10beta–diacetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta–dihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu se po kapkách přidá v průběhu 10 minut 0,4 cm^3 2,2,2–trichlorethylchlorformiátu. Reakční směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu jedné hodiny, načež se k ní přidá 0,36 cm^3 2,2,2–trichlorethylchlorformiátu. Reakční směs se udržuje po dobu 4 hodin při teplotě 80 °C, načež se k ní znovu přidá 0,36 cm^3 2,2,2–trichlorethylchlorformiátu a teplota 80 °C se udržuje po dobu 30 minut. Po ochlazení reakční směsi na teplotu blízkou 20 °C se přidá 175 cm^3 vody, 175 cm^3 nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 150 cm^3 dichlormethanu. Vodná fáze se oddělí dekantací a potom se extrahuje 2 krát 25 cm^3 dichlormethanu. Sloučené organické fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,13 kPa) při teplotě blízké 30 °C. Získá se 2,8 g bílé pěny, která se přečistí mžikovou chromatografií, při které se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1. Po zahuštění k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C frakcí 28 až 42 se získá 2,57 g 4,10beta–diacetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu ve formě bílé pěny.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_{D}$ = –55° (c = 0,5, methanol),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, posuny v ppm) 7,35 ppm m, 5H, C_6H_5 (řetězec), 6,4 ppm s, 1H, H–10, 6,25 ppm t, 1H, H–13, 5,6 ppm dd, 1H, H–7, 5,1 ppm m, 1H, CHN (H–4'), 5,05 a 4,65 ppm 2d, 2H, CH_2CCl_3, 4,5 ppm d, 1H, CHO (H–5'), 4,1 a 4,3 ppm 2d, 2H, H–20, 1,05 až 1,15 ppm m, 9H, $C(CH_3)_3$.

Roztok 3,2 g 4,10beta–diacetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu ve 32 cm^3 kyseliny mravenčí se míchá po dobu 4,5 hodiny při teplotě blízké 20 °C. Reakční směs se zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,13 kPa) při teplotě blízké 30 °C. Získaný zbytek se rozpustí ve 150 cm^3 dichlormethanu a tento roztok se promyje 50 cm^3 nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,13 kPa) při teplotě blízké 30 °C. Získá se 2,74 g krémově zbarvené pěny, která se přečistí mžikovou chromatografií, při které se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1. Po zahuštění frakcí 13 až 25 k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C se získá 2,17 g 4,10beta–diacetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta–(2,2,2–ethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionátu ve formě bílé pěny.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_{D}$ = –60,2° (c = 0,5, methanol),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, posuny v ppm) 7,4 až 7,25 ppm m, 5H, C_6H_5 (řetězec), 6,4 ppm s, 1H, H–10, 6,15 ppm t, 1H, H–13, 5,55 ppm dd, 1H, H–7, 5,05 a 4,65 ppm 2d, 2H, CH_2CCl_3, 4,35 ppm m, 2H, H–2′ a H–3′, 4,15 a 4,3 ppm 2d, 2H, H–20.

4,10beta–Diacetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionát může být rovněž připraven následujícím způsobem:

Roztok 0,1 g 4,10beta–diacetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu ve směsi 1,4 cm^3 3,4N ethanolového roztoku plynného chlorovodíku a 0,6 cm^3 dichlormethanu se míchá po dobu 7 hodin při teplotě blízké 20 °C. Potom se k reakční směsi přidají 2 cm^3 dichlormethanu, 1 cm^3 vody a 1 cm^3 nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se dekantuje, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,13 kPa) při teplotě blízké 30 °C. Získá se 0,1 g žluté pěny, která se přečistí mžikovou chromatografií, při které se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 98:2. Po zahuštění frakcí 14 až 20 k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C se získá 0,023 g 4,10beta–diacetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionátu ve formě bílé pěny.

K míchanému roztoku 2,1 g 4,10beta–diacetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta–(2,2,2–trichlorethoxy)–karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionátu v 52,5 cm^3 ethylacetátu se přidá směs 140 cm^3 nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 140 cm^3 vody. Potom se v průběhu 2 minut přidá 0,277 cm^3 benzoylchloridu. Reakční směs se míchá po dobu 15 minut při teplotě blízké 24 °C, načež se vodná fáze dekantuje a potom extrahuje 3 krát 50 cm^3 dichlormethanu. Sloučené organické fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a potom zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 30 °C. Získá se 2,3 g krémové zbarvené pěny, která se přečistí mžikovou chromatografií, při které se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1. Po zahuštění frakcí 31 až 38 k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C se získá 2,03 g 4,10beta–diacetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–benzoylamino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionátu ve formě bílé pěny.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_{D}$ = –41,9° (c = 0,5, methanol),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: (250 MHz, posuny v ppm) 8,15 ppm d, 2H|, 7,8 ppm d, 2H| 2xC_6H_5CO+C_6H_5 (řetězec), 7,6 ppm t, 1H|, 7,6 až 7,3 ppm m, 10H|, 7,05 ppm d, 1H, NH, 6,35 ppm s, 1H, H–10, 6,2 ppm t, 1H, H–13, 5,8 ppm dd, 1H, H–3′, 5,55 ppm dd, 1H, H–7, 5,05 a 4,62 ppm 2d, 2H, CH_2CCl_3, 4,8 ppm d, 1H, H–2′, 4,2 a 4,35 ppm 2d, 2H, H–20.

4,10beta–Diacetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl/–3–benzoylamino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionát může být převeden na taxol nahražením 2,2,2–trichlorethoxykarbonylové skupiny atomem vodíku za použití zinku v přítomnosti kyseliny octové postupem, popsaným v patentovém spisu EP 0 253 738.

Kyselina 3–terc.butoxy–2,2–dimethyl–4–fenyl–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylová může být připravena následujícím způsobem:

K míchanému roztoku 12,8 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu ve 200 cm^3 ethanolu se přidá v 10 minutách roztok 4,62 g hydrátu hydroxidu lithného v 80 cm^3 vody. Po dalších 10 minutách míchání se reakční směs zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Získaný zbytek se rozpustí v 70 cm^3 vody a tento roztok se extrahuje 3 krát 20 cm^3 isopropyloxidu. Vodná fáze se potom okyselí na hodnotu pH blízkou 2,6 přidáním asi 100 cm^3 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, načež se extrahuje 50 cm^3 dichlormethanu. Sloučené organické fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a potom zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Takto se získá 11,3 g kyseliny 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylové ve formě žlutého oleje.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_D$ = –3,3° (c = 0,8, $CHCl_3$),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: (250 MHz, posuny v ppm) 7,4 ppm m, 5H, C_6H_5, 5,2 ppm m, 1H, CHN, 4,55 ppm d, 1H, CHO, 1,85 ppm s, 3H, C–CH_3, 1,75 ppm s, 3H, C–CH_3, 1,2 ppm m, 9H, $C(CH_3)_3$.

Ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát může být připraven následujícím způsobem:

Roztok 11,7 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionátu, 3,6 cm^3 2–methoxypropenu a 0,06 g kyseliny para–toluensulfonové ve 120 cm^3 toluenu se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě blízké 20 °C. Reakční směs se zahřeje k varu, načež se k ní přidá 0,06 g kyseliny para–toluensulfonové. Destilát se jímá do kalibrované nádoby, zatímco se po kapkách přidává roztok 18 cm^3 2–methoxypropenu v 82 cm^3 toluenu tak, aby byl zachován stálý objem reakční směsi. Po 1 hodině a 20 minutách destilace se přidá 0,06 g kyseliny paratoluensulfonové a v destilaci se pokračuje ještě po dobu 10 minut. Objem jímaného destilátu činí 100 cm^3. Reakční směs se ochladí na teplotu blízkou 20 °C, načež se k ní přidá 25 cm^3 nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se dekantuje a dvakrát extrahuje 10 cm^3 dichlormethanu. Sloučené organické fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Takto se získá 20,8 g žlutého oleje, který se chromatograficky přečistí na 630 g silikagelu naplněného v koloně o průměru 5,5 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 70:30 a jímají se frakce o objemu 100 cm^3. Po zahuštění frakcí 3 až 9 k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C se získá 13 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu ve formě žlutého oleje.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_D$ = –7,3° (c = 1,$CHCl_3$),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: (250 MHz, posuny v ppm) 7,3 ppm m, 5H, C_6H_5, 5,05 ppm m, 1H, CHN, 4,45 ppm d, 1H, CHO, 4,25 ppm q, 2H, OCH_2, 1,8 ppm s, 3H, C–CH_3, 1,7 ppm s, 3H, C–CH_3, 1,3 ppm t, 3H, O–C–CH_3, 1,1 ppm m, 9H, $C(CH_3)_3$.

Ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionát může být připraven následujícím způsobem:

K míchanému roztoku 16 g ethyl–/3–amino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionátu ve 160 cm^3 dichlormethanu se přidá 7,1 g hydrogenuhličitanu sodného, načež se v průběhu 40 minut přidá roztok 22,1 g di–terc.butyldikarbonátu ve 40 cm^3 dichlormethanu. Reakční směs se míchá po dobu 3,25 hodiny při teplotě 20 °C, načež se k ní přidá 150 cm^3 vody. Organická fáze se dekantuje, vodná fáze se extrahuje 50 cm^3 dichlormethanu a sloučené organické fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 30 °C. Získaný zbytek se rozetře v 50 cm^3 isopropyletheru, získaný pevný podíl se

odfiltruje a potom vysuší za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 20 °C. Takto se získá 11,9 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)propionátu ve formě bílého prášku tajícího při teplotě 124 °C.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_{D}$ = 6,3° (c = 1, $CHCl_3$).

Ethyl–/3–amino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionát může být připraven postupem, popsaným H. Hönig–em a kol. v Tetrahedron, 46, str. 3841 (1990).

Příklad 7

Jestliže se postupuje analogicky jako v příkladu 6, potom se z 10 g kyseliny 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylové a 12,6 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,13alfa–dihydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxenu po přečistění mžikovou chromatografií za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanolu a methanolu v objemovém poměru 98:2 a po zahuštění frakcí 22 až 39 k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C získá 14 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu ve formě bílé pěny.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_{D}$ = –37,2° (c = 1, methanol),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, posuny v ppm) 7,4 až 7,2 ppm m, 5H, C_6H_5 (řetězec), 6,25 ppm t, 1H, H–13, 6,2 ppm s, 1H, H–10, 5,55 ppm dd, 1H, H–7, 5,1 ppm m, 1H, CHN (H–4'), 4,9 a 4,6 ppm 2d, 2H, CH_2CCl_3, 7,78 ppm s, 2H, CH_2CCl_3, 4,45 ppm d, 1H, CHO (H–5'), 4,1 a 4,28 ppm 2d, 2H, H–20, 1,1 ppm m, 9H, $C(CH_3)_3$.

4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5,20–epoxy–1,13alfa–dihydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–ethoxy)karbonyloxy–11–taxen může být připraven postupem, popsaným v evropském patentu EP 0253738.

Příklad 8

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 6 se ze 14 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)-karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu získá po přečištění mžikovou chromatografií za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 95:5 a po zahuštění frakcí 7 a 8 k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C 6,3 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionátu ve formě bílé pěny.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_{D}$ = –39,7° (c = 1, methanol),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, posuny v ppm) 7,45 až 7,3 ppm m, 5H, C_6H_5 (řetězec), 6,3 ppm s, 1H, H–10, 6,22 ppm t, 1H, H–13, 5,6 ppm dd, 1H, H–7, 4,95 a 4,65 ppm 2d, 2H, CH_2CCl_3, 4,40 ppm m, 3H, H–2'+H–3'+H–20, 4,2 ppm d, 1H, H–20.

4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–

propionát se převede na 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionát působením di–terc.butyldikarbonátu v přítomnosti minerální nebo organické báze.

4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionát se převede na 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,7beta,10beta–trihydroxy–9–oxo–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionát nahražením 2,2,2–trichlorethoxykarbonylových skupin atomy vodíku za použití zinku v kyselině octové postupem, popsaným v evropské patentové přihlášce EP 0 253 738.

Příklad 9

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 6 se z 0,54 g kyseliny 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl–5–(4SR,5RS)–oxazolidinkarboxylové a 0,47 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,10–epoxy–1,13alfa–dihydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxenu získá po přečištění mžikovou chromatografií za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99,5:0,5 a po zahuštění frakcí 9 až 11 k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C 0,5 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu ve formě bílého pěnovitého produktu, jehož vlastnosti jsou identické s vlastnostmi produktu získaného v příkladu 7.

Kyselina 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl–5–(4SR,5RS)–oxazolidinkarboxylová může být získána za podmínek, které jsou popsané v příkladu 6 pro přípravu kyseliny 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylové.

Takto se z 5 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4SR,5RS)–oxazolidinkarboxylátu získá 4,54 g kyseliny 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl–5–(4SR,5RS)–oxazolidinkarboxylové ve formě bílého pevného produktu tajícího při teplotě 110 °C.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (250 MHz, posuny v ppm) 7,4 ppm m, 5H, C_6H_5, 5,2 ppm m, 1H, CHN, 4,55 ppm d, 1H, CHO, 1,85 ppm s, 3H, C–CH_3, 1,75 ppm s, 3H, C–CH_3, 1,2 ppm m, 9H, $C(CH_3)_3$.

Ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4SR,5RS)–oxazolidinkarboxylát může být připraven následujícím způsobem:

Roztok 0,42 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2RS,3SR)–propionátu, 1 cm^3 2,2–dimethoxypropanu a 0,01 g kyseliny para–toluensulfonové v 10 cm^3 toluenu se přivede k varu a potom zahřívá k varu po dobu 15 minut. Jímá se 5 cm^3 destilátu. Přidá se 5 cm^3 toluenu a 1 cm^3 2,2–dimethoxypropanu, načež se nadestiluje dalších 5 cm^3 destilátu v průběhu 15 minut. Tato operace se opakuje dvakrát. Reakční směs se potom ochladí na teplotu blízkou 20 °C, načež se k ní přidá 20 cm^3 nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se dekantuje a potom extrahuje 20 cm^3 dichlormethanu. Sloučené organické fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Takto se získá 0,42 g žlutého oleje, který se přečistí chromatografií na 15 g silikagelu naplněného v koloně o průměru 1,5 cm, přičemž se jako eluční činidlo použije dichlormethan a jímají se frakce o objemu 10 cm^3. Po zahuštění frakcí 6 až 13 k suchu za sníženého tlaku

(2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C se získá 0,2 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4SR,5RS)–oxazolidinkarboxylátu.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (250 MHz, posuny v ppm) 7,3 ppm m, 5H, C_6H_5, 5,05 ppm m, 1H, CHN, 4,45 ppm d, 1H, CHO, 4,25 ppm q, 2H, OCH_2, 1,8 ppm s, 3H, C–CH_3, 1,7 ppm s, 3H, C–CH_3, 1,3 ppm t, 3H, O–C–CH_3, 1,1 ppm m, 9H, $C(CH_3)_3$.

Ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2RS,3SR)–propionát může být připraven postupem, který byl popsán v příkladu 6 pro přípravu ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionátu.

Takto se z 0,78 g ethyl–/3–amino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2RS,3SR)–propionátu získá 0,6 ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2RS,3SR)–propionátu ve formě bílého prášku tajícího při teplotě 102 °C.

Ethyl–/3–amino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2RS,3SR)–propionát může být připraven postupem, popsaným H. Hönig–em a kol. v Tetrahedron, 46, str. 3841 (1990).

Příklad 10

Za použití postupu, který je analogický s postupem, popsaným v příkladu 6 se z 1,7 g kyseliny 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–diethyl–4–fenyl–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylové a 2,9 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,13alfa–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)–karbonyloxy–11–taxenu získá 3,5 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl/–3–terc.butoxykarbonyl–2,2–diethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu ve formě bílého pěnovitého produktu.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_D$ = –41,2° (c = 1, methanol).

4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–diethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát se převede na 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionát působením kyseliny mravenčí za použití postupu popsaného v příkladu 6 pro 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis(2,2,2–trichlorethoxy)–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát. Takto získaný produkt má ve všech ohledech stejné fyzikální vlastnosti jako produkt popsaný v příkladu 9.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_D$ = –38,3° (c = 0,8, methanol).

Kyselina 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–diethyl–4–fenyl–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylová může být získána za podmínek popsaných v příkladu 6 pro přípravu kyseliny 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylové. Takto se z 2,3 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–diethyl–4–fenyl–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu získá 1,7 g kyseliny 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–diethyl–4–fenyl–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylové ve formě bílých krystalů tajících při teplotě 185 °C.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_D$ = +2,4° (c = 0,5, methanol).

Ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–diethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát může být získán následujícím způsobem:

Roztok 2,5 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionátu, 1,12 g 3,3–dimethoxypentanu a 25 mg pyridiniumparatoluensulfonátu ve 25 cm^3 toluenu se míchá po dobu 3 hodin při teplotě blízké 20 °C. Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu a destilát se jímá do kalibrované nádobky. Po nadestilování 20 cm^3 destilátu se přidá roztok 1,12 g 3,3–dimethoxypentanu a 25 mg pyridiniumparatoluensulfonátu v 10 cm^3 toluenu k reakční směsi a reakční směs se potom zahřívá po dobu 5 hodin pod zpětným chladičem na teplotu varu toluenu. Reakční směs se potom ochladí na teplotu blízkou 20 °C, načež se k ní přidá 10 cm^3 nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se dekantuje a potom extrahuje 2 krát 10 cm^3 dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Získá se 2,3 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–diethyl–4–fenyl)–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu ve formě žlutého oleje.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_D$ = –8,9° (c = 1, methanol).

3,3–dimethoxypentan může být připraven postupem popsaným Lorette–m a kol. v J. Org. Chem., 24, 1731, (1959).

Příklad 11

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 6 se z 0,9 g kyseliny 3–terc.butoxykarbonyl–2–spirocyklohexan–4–fenyl–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylové a 1,443 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1,13alfa–dihydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxenu získá 1,85 g 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2–spirocyklohexan–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu ve formě bílého pěnovitého produktu.

4–Acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2–spirocyklohexan–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát se převede na 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–amino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S)–propionát působením kyseliny mravenčí za použití postupu, který je popsán v příkladu 6 pro 4–acetoxy–2alfa–benzoyloxy–5beta,20–epoxy–1–hydroxy–9–oxo–7beta,10beta–bis–(2,2,2–trichlorethoxy)karbonyloxy–11–taxen–13alfa–yl–/3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát. Takto získaný produkt má ve všech ohledech stejné fyzikální vlastnosti jako stejný produkt z příkladu 8.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_D$ = –41,7° (c = 0,5, methanol).

Kyselina 3–terc.butoxykarbonyl–2–spirocyklohexan–4–fenyl–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylová může být získána za podmínek popsaných v příkladu 6 pro přípravu kyseliny 3–terc.butoxykarbonyl–2,2–dimethyl–4–fenyl–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylové. Takto se z 1,2 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2–spirocyklohexan–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu získá 1 g kyseliny 3–terc.–butoxykarbonyl–2–spirocyklohexan–4–fenyl–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylové ve formě bílé pěny.

Stáčivost: /alfa/$^{20}_D$ = –4,5° (c = 0,5, methanol).

Ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2–spirocyklohexan–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylát může být připraven následujícím způsobem:

Roztok 2,5 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonylamino–2–hydroxy–3–fenyl/–(2R,3S) propionátu, 1,22 g 1,1–dimethoxycyklohexanu a 25 mg pyridiniumparatoluensulfonátu ve 25 cm^3 toluenu se míchá po dobu 3 hodin při teplotě blízké 20 °C. Reakční směs se zahřívá na teplotu varu a destilát se jímá do kalibrované nádobky. Po nadestilování 20 cm^3 destilátu se přidá k reakční směsi roztok 1,22 g 1,1–dimethoxycyklohexanu a 25 mg pyridiniumparatoluensulfonátu v 10 cm^3 toluenu a reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu varu toluenu po dobu 30 hodin. Reakční směs se potom ochladí na teplotu blízkou 20 °C, načež se k ní přidá 10 cm^3 nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se dekantuje a potom extrahuje 2 krát 10 cm^3 dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Získá se 2,6 g bílého pěnovitého produktu, který se chromatograficky přečistí na 100 g silikagelu (0,063–0,2 mm) naplněného v koloně o průměru 2 cm, přičemž se jako eluční činidlo použije dichlormethan a jímají se frakce o objemu 25 cm^3. Frakce 6 až 13 se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Takto se získá 1,25 g ethyl–/3–terc.butoxykarbonyl–2–spirocyklohexan–4–fenyl/–5–(4S,5R)–oxazolidinkarboxylátu ve formě žlutého oleje.

1,1–dimethoxycyklohexan může být připraven postupem, popsaným Lorette–m a kol. v J. Org. Chem., 24, 1731, (1959).

Nové produkty obecného vzorce Ia mají obzvláště zajímavé biologické účinky.

Nové produkty obecného vzorce Ia vykazují výrazný inhibiční účinek vůči abnormální buněčné proliferaci a mají terapeutické vlastnosti, umožňující léčení nemocných, u kterých se vyskytují patologické stavy zahrnují abnormální buněčnou proliferaci maligních nebo nemaligních buněk různých tkání a/nebo orgánů, zahrnujících například svalové, kostní nebo spojivkové tkáně, kůži, mozek, genitálie, lymfatické nebo renální systémy, buňky mléčných žláz nebo krvinky, játra, zažívací ústrojí, slinivku břišní, štítnou žlázu nebo nadledviny. Tyto patologické stavy mohou rovněž zahrnovat lupénku, tuhé nádory, rakovinu vaječníků, prsu, mozku prostaty, tračníku, žaludku, ledvin nebo varlat. Kaposiho sarkom, cholangio–karcinom, choriokarcinom, neuroblastom, Wilmsův nádor, Hodgkinovu nemoc, melanomy, mnohotné myelomy, leukémii lymfatickou a akutní nebo chronické granulocytní lymfomy. Nové produkty podle vynálezu jsou obzvláště vhodné pro léčení rakoviny vaječníků. Produkty pole vynálezu mohou být použity pro prevenci nebo retardování výskytu nebo opětovného výskytu patologických stavů, které byly uvedeny výše, nebo pro léčení těchto patologických stavů.

Produkty podle vynálezu mohou být nemocnému podávány v různých aplikačních formách, odpovídajících zvolenému způsobu podání, kterým je výhodně parenterální podání. Podání parenterální cestou zahrnuje intravenózní, intraperitoneální, intramuskulární nebo subkutánní podání. Nejvýhodnější podání jsou intraperitoneální a intravenózní podání.

Předmětem vynálezu jsou rovněž farmaceutické kompozice, jejichž podstata spočívá v tom, že obsahují alespoň jeden produkt obecného vzorce Ia v dostatečném množství přizpůsobeném použití ve veterinární nebo humánní terapii. Tyto kompozice mohou být připraveny obvyklými postupy za použití jedné nebo několika přísad, jednoho nebo několika nosičů nebo jedné nebo několika farmaceuticky přijatelných pomocných látek. Vhodné nosiče zahrnují ředidla, vodná sterilní prostředí a různá netoxická rozpouštědla. Výhodně mají uvedené kompozice formu vodných roztoků nebo suspenzí a injikovatelných roztoků, které mohou obsahovat emulgační činidla, barviva, konzervační činidla nebo stabilizátory.

Volba přísad nebo pomocných látek může být určena rozpustností a chemickými vlastnostmi použitého produktu, způsobem podání a farmaceutickou praxí.

Pro parenterální podání se používají sterilní vodné nebo nevodné roztoky nebo suspenze. Pro přípravu nevodných roztoků nebo suspenzí mohou být použity přírodní rostlinné oleje, jakými jsou olivový olej, sezamový olej nebo parafinový olej, nebo organické injikovatelné estery, jako například ethyloleát. Vodné sterilní roztoky mohou být tvořeny roztokem farmaceuticky přijatelné soli ve vodě. Vodné roztoky jsou vhodné pro intravenózní podání pouze v případě, kdy je jejich hodnota pH vhodně nastavena a kdy se tyto roztoky učiní isotonickými, například dostatečným množstvím chloridu sodného nebo glukózy. Sterilizace může být provedena zahřátím nebo libovolným jiným vhodným způsobem, který nezhorší kvalitu kompozice.

Je samozřejmé, že všechny produkty, ze kterých jsou kompozice podle vynálezu tvořeny, musí být čisté a v použitých množstvích netoxické.

Kompozice podle vynálezu mohou obsahovat alespoň 0,01 % terapeuticky účinného produktu. Množství účinné látky v kompozici musí být takové, aby mohlo být předepsáno vhodné dávkování. Výhodně jsou tyto kompozice připraveny takovým způsobem, že jednotková dávka obsahuje 0,01 až 1000 mg účinné látky v případě parenterálního podání.

Terapeutická aplikace účinných látek podle vynálezu může být prováděna současně s jinými terapiemi zahrnujícími podávání antineoplastických léčiv nebo monoklonálních protilátek nebo imunologické terapie nebo radioterapie anebo podávání modifikátorů biologické odezvy. Uvedené modifikátory biologické odezvy zahrnují například limfokiny a cytokiny, jakými jsou interleukiny, interferony (alfa, beta nebo delta) a TNF. Ostatní chemoterapeutická činidla používaná při léčení poruch způsobených abnormální proliferací buněk zahrnují například alkylační činidla, jakými jsou trichlortriethylaminy jako mechloretamin, cyklophosphamid, melphalan a chlorambucil, alkylsulfonáty, jako například busulfan, nitrosomočoviny, jako například carmustin, lomusin, semustin a streptozocin, triazeny, jako například dacarbazin, antimetabolity, jako například analogy kyseliny listové, jako methotrexat, analogy pyrimidinu, jako například fluoruracil a cytarabin, analogy purinů, jako například merkaptopurin a thioguanin, přírodní produkty, jako například alkaloidy rodu Vinca, jako například vinblastin, vincristin a vendesin, epipodofyllotoxiny, jako například etoposid a teniposid, antibiotika, jako například dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, bleomycin, plicamycin a mitomycin, enzymy, jako například L–asparafináza, různá činidla, jako například koordinační komplexy platiny, jako cisplatina, substituované močoviny, jako například hydroxymočovina, deriváty methylhydrazinu, jako například procarbazin, adrenokotikoické supresory, jako například mitotan a aminoglutethymid, hormony a antagonisty jako například mitotan a aminoglutethymid, hormony a antagonisty jako například adrenocortikosteroidy, jako například prednison, progestiny, jako například hydroxyprogesteronkaproát, methoxyprogesteronacetát a megestrol-acetát, oestrogeny, jako například diethylstilbestrol a ethinylestradil, antioestrogeny, jako například tamoxifen a androgeny, jako například testosteronpropionát a fluoxymesteron.

Dávky použité pro provedení způsobu podle vynálezu jsou dávkami, které umožňují profylaktické léčení nebo maximální terapeutickou odezvu. Tyto dávky se mění v závislosti na zvoleném způsobu podání, na konkrétní použité účinné látce a na konkrétním pacientovi. Obecně jsou těmito dávkami takové dávky, které jsou terapeuticky účinné při léčení poruch zaviněných abnormální proliferací buněk. Produkty podle vynálezu mohou být podávány tak často, jak je to nezbytné pro dosažení požadovaného terapeutického účinku. Někteří pacienti mohou vykazovat rychlou odezvu na relativně silné nebo slabé dávky a potom přijímat pouze slabé udržovací dávky nebo nepřijímat již dávky žádné. Obvykle se na počátku léčení budou podávat slabé dávky, které budou potom případně zvětšovány až k dosažení optimálního terapeutického účinku. Pro jiné nemocné bude nutno podávat udržovací dávky 1 až 8 krát denně, výhodně 1 až 4 krát denně, a to podle fyziologické potřeby každého konkrétního pacienta. Je možné, že pro některé nemocné bude nezbytné použít pouze jedno nebo dvě denní podání.

V případě člověka se tyto dávky obecně pohybují od 0,01 do 200 mg/kg tělesné hmotnosti. V případě intraperitoneálního podání budou tyto dávky činit 0,1 až 100 mg/kg, výhodně 0,5 až 50 mg/kg a výhodněji 1 až 10 mg/kg. V případě intravenózního podání budou tyto dávky činit 0,1 až 50 mg/kg, výhodně 0,1 až 5 mg/kg a výhodněji 1 až 2 mg/kg. Je samozřejmé, že při určování nejvhodnějšího dávkování bude třeba vzít v úvahu způsob podání, hmotnost pacienta, jeho obecný zdravotní stav, jeho věk a všechny ostatní faktory, které by mohly ovlivnit účinnost léčení. Dále bude uveden konkrétní příklad kompozice podle vynálezu.

Příklad

40 mg produktu z příkladu 1 se rozpustí v 1 cm^3 produktu Emulphor EL 620 a 1 cm^3 ethanolu, načež se získaný roztok zředí 18 cm^3 fyziologického roztoku. Tato kompozice se podává zaváděním do perfuze fyziologického roztoku po dobu jedné hodiny.

Farmakologické testy prokazující vyšší účinek sloučenin obecného vzorce Ia oproti taxolu (EP 0 213 739) a Taxoteru (EP 0 336 841)

I) Cytotoxicita in vitro na leukemii P 338

Účinnost in vitro sloučenin obecného vzorce Ia byla vyhodnocena za použití buněčné řady myší leukemie P388. 3 x 10^5 buněk/cm^3 se kultivuje po dobu 96 hodin v přítomnosti různých koncentrací testovaných sloučenin. Buňky se potom inkubují po dobu 16 hodin s 0,02% přírodní červení (rouge naturel), načež se lýze promyjí 1% dodecylsulfátem sodným. Míra zabudování barviva, která je měřítkem růstu buněk, se stanoví měřením optické hustoty při 540 a 346 nm. Z naměřených výsledků se určí koncentrace sloučeniny, která inhibuje 50 % růstu buněk (IC_{50}). Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce I.

Tabulka I

Sloučenina z příkladu č.	IC_{50} (μg/cm^3)
1	0,04
2	0,1
3	0,04
4	0,05
5	0,05
6	0,03
taxol (EP 0 213 739)	0,09
Taxoter (EP 0 336 841)	0,05

II) Protinádorová účinnost in vivo

Protinádorová účinnost in vivo je vyhodnocena u myší trpících melanomem B_{16}. Tyto nádory byly myším B6D2F1 implantovány subkutánně v den 0. S chemoterapií bylo započato 3 až 4 dny po implantaci, přičemž dávky testované sloučeniny byly podávány denně nebo občasně. Testovaná sloučenina se podává intravenózní injekcí v množství 0,4 cm^3 (ethanol: 5 %, polysorbát 80: 5 %, glukóza: 90 %, přičemž se ve všech případech jedná o objemová procenta). Nádory se váží třikrát týdně až do okamžiku, kdy dosáhnou hmotnosti 2000 mg/myš. Inhibice růstu nádorů (hodnota T/C) je v daném případě měřítkem protinádorové účinnosti. Hodnota T/C (%) znamená střední hmotnost nádorů, které byly podrobeny chemoterapii, dělenou střední hmotností nádorů kontrolní skupiny myší, které nebyly podrobeny uvedené chemoterapii, přičemž tento podíl je násoben stem:

$$T/C\ (\%) = \frac{\text{střední hmotnost nádorů u myší s chemoterapií}}{\text{střední hmotnost nádorů u kontrolní skupiny}} \times 100.$$

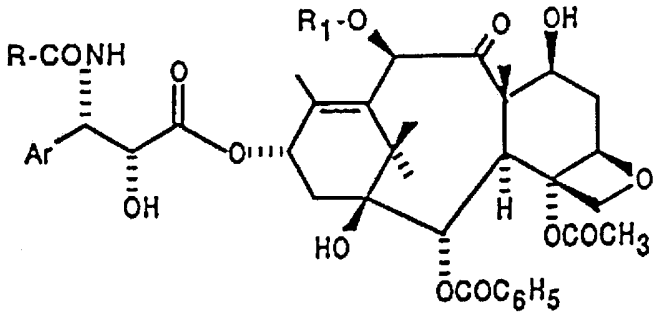
Podle normy NCI je hodnota T/C menší nebo rovná 42 % minimální úrovní pro rozpoznání účinnosti chemoterapie. Hodnota T/C nižší než 10 % je považována za vysokou protinádorovou účinnost. V následující tabulce II jsou shrnuty výsledky získané při maximální snesitelné dávce každé sloučeniny.

Tabulka II

Sloučenina z příkladu č.	Dávka (mg/kg) injekce i.v.	Chemoterapie ve dnech	Celková dávka (mg/kg)	T/C (%)
1	15,5	3 až 7	77,5	8
2	30	3 až 7	150	42
3	10,8	3 až 7	54	0
4	18	3 až 7	90	0
5	23	3, 5, 7	69	0
taxol	21,7	4, 6, 8, 10	86,8	0
Taxoter	13,4	4, 6, 8, 10	53,6	0

PATENTOVÉ NÁROKY

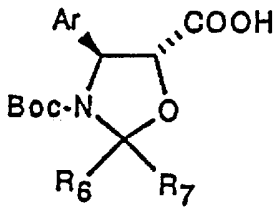
1. Způsob přípravy derivátů taxanu obecného vzorce I



(I)

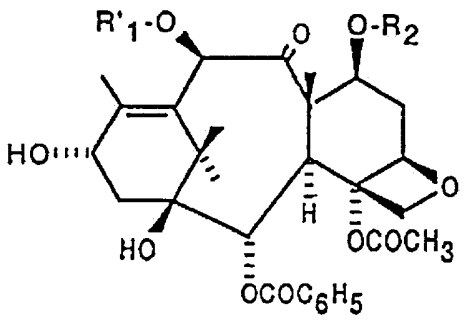
ve kterém R znamená terc.butoxy–skupinu nebo fenylovou skupinu, R_1 znamená atom vodíku nebo acetylovou skupinu a Ar znamená fenylovou skupinu případně substituovanou jedním substituentem z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy–skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino–skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, dialkylamino–skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu, nebo alfa– nebo beta–naftylovou skupinu případně substituovanou jedním substituentem z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy–skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino–skupinu, ve které acylový zbytek

obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, dialkylamino–skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu, **vyznačený tím**, že se oxazolidin obecného vzorce II



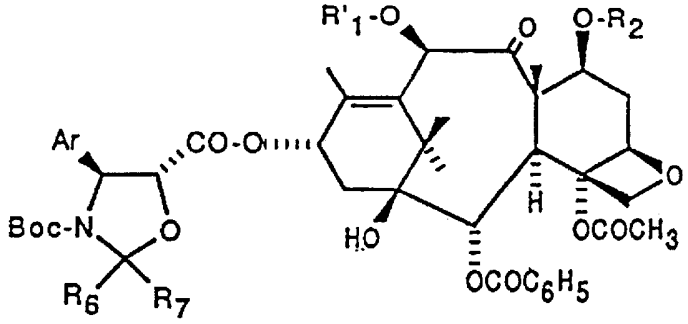
(II)

ve kterém Ar má výše uvedený význam, Boc znamená terc.butoxykarbonylovou skupinu a R_6 a R_7, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu, která obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a je případně substituována fenylovou skupinou, nebo fenylovou skupinu, nebo také R_6 a R_7 tvoří společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, kruh obsahující 4 až 7 členů, kondenzuje na taxanový derivát obecného vzorce III



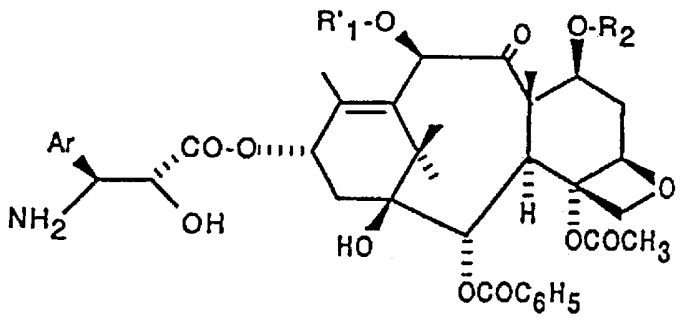
(III)

ve kterém R'_1 znamená acetylovou skupinu nebo ochrannou skupinu hydroxy–funkce tvořenou 2,2,2–trichlorethoxykarbonylovou skupinou a R_2 znamená ochrannou skupinu hydroxy–funkce tvořenou 2,2,2–trichlorethoxykarbonylovou skupinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



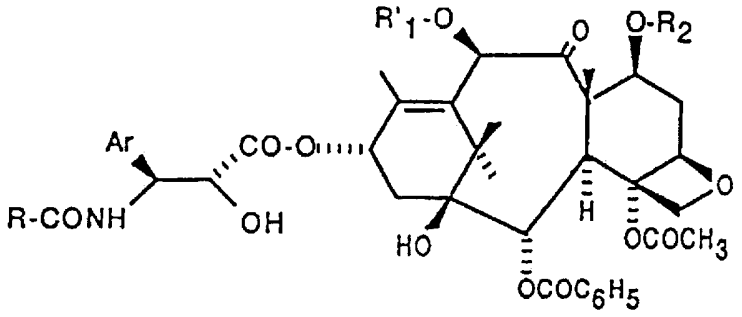
(IV)

ve kterém Ar, R'_1, R_2, R_6 a R_7 mají výše uvedené významy, která se zpracuje v kyselém prostředí za použití minerální nebo organické kyseliny v alkoholu, jakým je methanol nebo ethanol, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



(V)

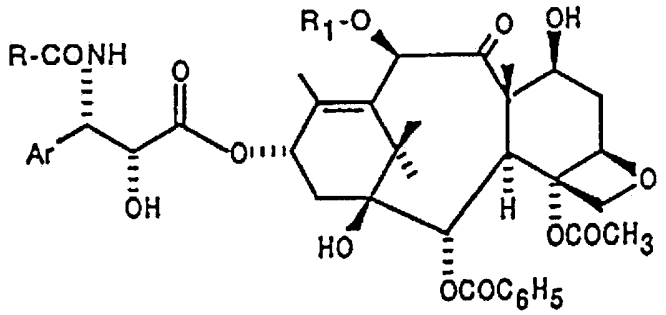
ve kterém R'_1 a R_2 mají výše uvedené významy, která se uvede v reakci s di–terc.butyldikarbonátem nebo benzoylchloridem zavádějícím terc.butoxykarbonylovou resp. benzoylovou skupinu na aminovou funkci za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



(VI)

ve které se ochranné skupiny R'_1 a R_2 nahradí atomy vodíku za použití zinku v prostředí kyseliny octové nebo za použití minerální nebo organické kyseliny v alifatickém alkoholu v přítomnosti zinku.

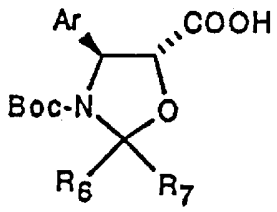
2. Způsob přípravy derivátů taxanu podle nároku 1 obecného vzorce I



(I)

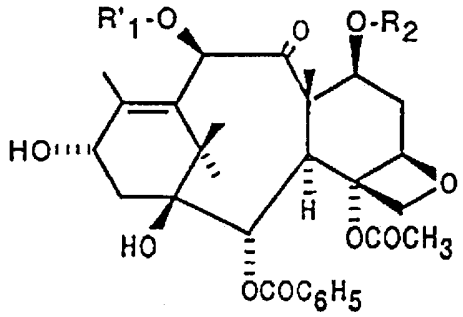
ve kterém R znamená terc.butoxy–skupinu nebo fenylovou skupinu, R_1 znamená atom vodíku nebo acetylovou skupinu a Ar znamená fenylovou skupinu případně substituovanou jedním substituentem z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy–skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino–skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, dialkylamino–skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu, nebo alfa– nebo beta–naftylovou skupinu případně substituovanou jedním substituentem z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy–skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino–skupinu, ve které acylový zbytek

obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, dialkylamino–skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu, **vyznačený tím**, že se oxazolidin obecného vzorce II



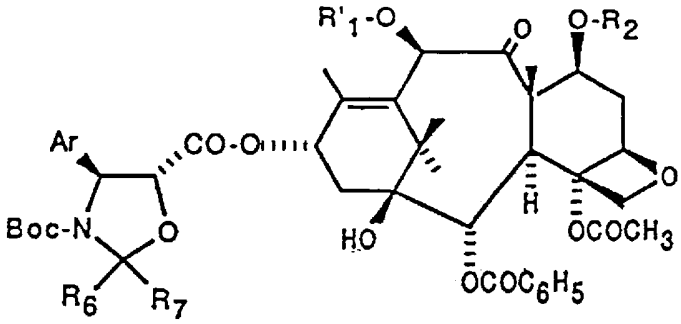
(II)

ve kterém Ar má výše uvedený význam, Boc znamená terc.butoxykarbonylovou skupinu a R_6 a R_7, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu, která obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a je případně substituována fenylovou skupinou, kondenzuje na taxanový derivát obecného vzorce III



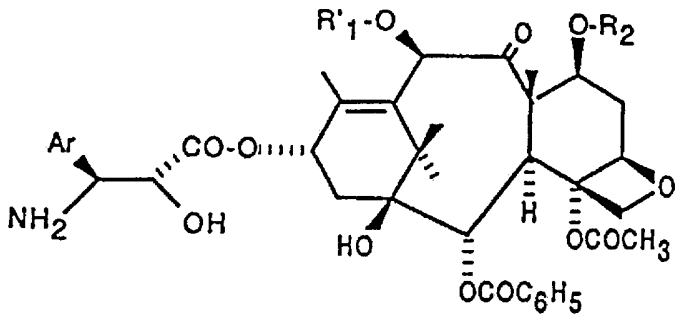
(III)

ve kterém R'_1 znamená acetylovou skupinu nebo ochrannou skupinu hydroxy–funkce tvořenou 2,2,2–trichlorethoxykarbonylovou skupinou a R_2 znamená ochrannou skupinu hydroxy–funkce tvořenou 2,2,2–trichlorethoxykarbonylovou skupinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



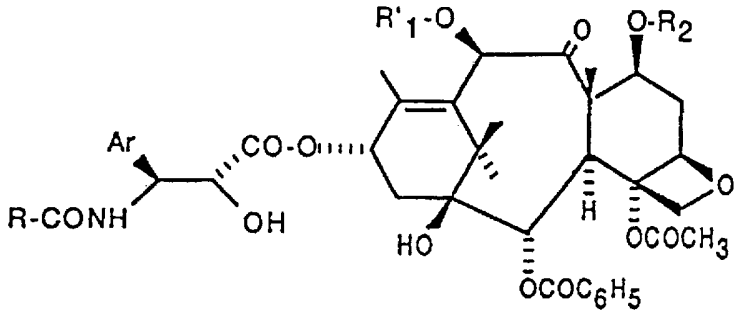
(IV)

ve kterém Ar, R'_1, R_2, R_6 a R_7 mají výše uvedené významy, která se zpracuje v kyselém prostředí za použití minerální nebo organické kyseliny v alkoholu, jakým je methanol nebo ethanol, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



(V)

ve kterém R'_1, a R_2 mají výše uvedené významy, která se uvede v reakci s di–terc.butyldikarbonátem nebo benzoylchloridem zavádějícím terc.butoxykarbonylovou resp. benzoylovou skupinu na aminovou funkci za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



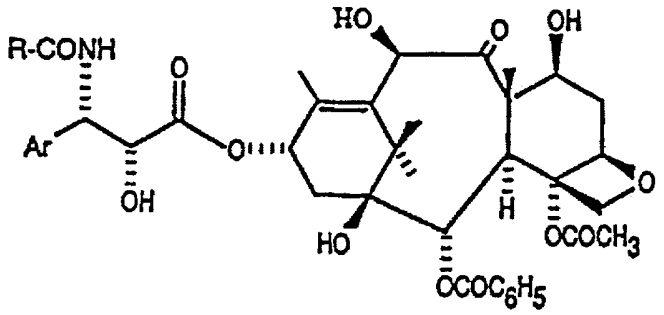
(VI)

ve které se ochranné skupiny R'_1 a R_2 nahradí atomy vodíku za použití zinku v prostředí kyseliny octové nebo za použití minerální nebo organické kyseliny v alifatickém alkoholu v přítomnosti zinku.

3. Způsob podle nároku 1, **vyznačený tím**, že se kondenzace sloučeniny obecného vzorce II s taxanovým derivátem obecného vzorce III provádí v přítomnosti kondenzačního činidla, například dicyklohexylkarbodiimidu, a aktivačního činidla, například 4–dimethylaminopyridinu.

4. Způsob podle nároku 2, **vyznačený tím**, že se kondenzace sloučeniny obecného vzorce II s taxanovým derivátem obecného vzorce III provádí v přítomnosti kondenzačního činidla, například dicyklohexylkarbodiimidu, a aktivačního činidla, například 4–dimethylaminopyridinu.

5. Deriváty taxanu obecného vzorce Ia



(Ia)

ve kterém R znamená terc.butoxy–skupinu nebo fenylovou skupinu a Ar znamená fenylovou skupinu substituovanou jedním substituentem z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy–skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino–skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, dialkylamino–skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu, nebo alfa– nebo beta–naftylovou skupinu případně substituovanou jedním substituentem z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy–skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino–skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, dialkylamino–skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu.

6. Farmaceutická kompozice s protileukemickou a protinádorovou účinností, **vyznačená tím**, že obsahuje alespoň jeden derivát taxanu obecného vzorce Ia podle nároku 5 v čistém stavu nebo v kombinaci s jednou nebo několika farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami.

7. Derivát taxanu obecného vzorce Ia podle nároku 5 pro použití při léčení poruch způsobených abnormální proliferací buněk u člověka a savců.

Konec dokumentu