

KIVONAT

Új taxol-analóg származékok, előállításuk és ezeket tartalmazó gyógyszer-
készítmények

Rhone-Poulenc Rorer S.A., Antony, Franciaország

A bejelentés napja: 1992. 07. 16.

Elsőbbsége: 1991. 07. 15. (91/08937) Franciaország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FR92/00687

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/02065

A találmány új (I) általános képletű taxol-analóg származékokra,
ezek sóira, előállításukra és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmé-
nyekre vonatkozik.

A (I) általános képletben

Ar jelentése arilcsoport,

R jelentése (II) általános képletű csoport, ahol R₇ jelentése alkilcso-
port, alkenilcsoport, alkinilcsoport, cikloalkilcsoport, cikloalkenilcso-
port, bicikloalkilcsoport, fenilcsoport, nitrogéntartalmú

heterociklusos gyűrű, amelyek adott esetben szubsztituáltak,

R₁ és R₂ jelentése azonos vagy eltérő hidrogénatom vagy egy (III) általá-
nos képletű csoport, ahol R₃ és R₄ jelentése azonos vagy eltérő,
hidrogénatom vagy alkilcsoport, amely adott esetben helyettesített
hidroxilcsoporttal, karboxilcsoporttal, alkil-oxi-karbonil-csoporttal

(adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált) vagy egy (IV) általános képletű csoporttal helyettesített, ahol R₅ és R₆ jelentése azonos vagy eltérő hidrogénatom, vagy alkilcsoport, vagy R₅ és R₆ a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy 5- vagy 6-tagú heterociklusos telített vagy telítetlen gyűrűt képez, vagy R₃ és R₄ a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy 5- vagy 6-tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűt képez.

Az új (I) általános képletű vegyületek tumorellenes és leukémiaellenes hatással rendelkeznek.



113/94

17970

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1091 Budapest, Dáskányi u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

66600

NSD, COFD 305/14
AGIK 31/335

58.279/BE

Új taxol-analóg származékok, előállításuk és ezeket tartalmazó gyógyszer-
készítmények

Rhone-Poulenc Rorer S.A., Antony, Franciaország

Feltalálók: BOURZAT Jean-Dominique, Vincennes,

COMMERÇON Alain, Vitry-sur-Seine,

GUÉNARD Daniel, Montrouge,

GUÉRITTE-VOEGELEIN Françoise, Les Ulis,

POTIER Pierre, Párizs, Franciaország

A bejelentés napja: 1992. 07. 16.

Elsőbbsége: 1991. 07. 16. (91/08937) Franciaország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FR92/00687

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/02065

A találmány (I) általános képletű új taxol-analóg származékokra,
ezek előállítására, valamint a gyógyszerkészítményekre, amelyek ezeket a
vegyületeket tartalmazzák, vonatkozik.

A (I) általános képletben

Ar jelentése arilcsoport,

- R jelentése (II) általános képletű csoport, ahol R₇ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 3-8 szénatomos alkinilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-6 szénatomos cikloalkenilcsoport, vagy 7-10 szénatomos bicikloalkilcsoport, ezek a csoportok adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesítettek, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoporttal, dialkil-amino-csoporttal, amelynek minden alkilrésze 1-4 szénatomos, piperidino- csoporttal, morfolinocsoporttal, piperazin-1-il-csoporttal (amely adott esetben 4-es helyzetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy fenil-alkil-csoporttal szubsztituált, ez utóbbi alkilrésze 1-4 szénatomos), 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, 4-6 szénatomos cikloalkenilcsoporttal, fenilcsoporttal, cianocsoporttal, kboxilcsoporttal vagy alkil-oxi-karbonil-csoporttal, amelynek az alkilrésze 1-4 szénatomos, vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, mint halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoporttal, vagy 4-6-tagú, nitrogéntartalmú telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrű, amely adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, a cikloalkilcsoportok, a cikloalkenilcsoportok vagy a bicikloalkilcsoportok adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituáltak,
- R₁ és R₂ jelentése azonos vagy eltérő, hidrogénatom vagy (III) általános képletű csoport, ahol

R₃ és R₄ jelentése azonos vagy eltérő, hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben helyettesített:

- a) hidroxilcsoporttal, karboxilcsoporttal, alkil-oxi-karboxil-csoporttal, amelynek az alkilrésze 1-4 szénatomos csoport, és adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált,
- b) (IV) általános képletű csoporttal, ahol R₅ és R₆ jelentése azonos vagy eltérő, hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, vagy R₅ és R₆ a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, telített vagy telítetlen, 5 vagy 6-tagú heterociklusos gyűrűt képez, amely adott esetben még egy heteroatomot tartalmaz, nitrogénatomot (amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy benzilcsoporttal szubsztituált), oxigénatomot vagy kénatomot, vagy R₃ és R₄ a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűt képez, amely adott esetben még egy heteroatomot tartalmazhat, nitrogénatomot (amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy benzilcsoporttal szubsztituált), oxigénatomot vagy kénatomot, R₁ vagy R₂ közül legalább az egyik egy (III) általános képletű csoportot jelent.

Ar jelentése előnyösen fenilcsoport vagy alfa- vagy béta-naftil-csoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, mint halogénatommal (fluoratommal, klóratommal, brómatommal, jód-atommal), alkilcsoporttal, alkenilcsoporttal, alkinilcsoporttal, arilcsoporttal, aril-alkil-csoporttal, alkoxycsoporttal, alkiltiocsoporttal, aril-oxi-csoporttal, ariltiocsoporttal, hidroxilcsoporttal, hidroxil-alkil-csoporttal, merkaptocsoporttal, formilcsoporttal, acilcsoporttal, acil-amino-csoporttal, aril-amino-csoporttal, alkoxi-karbonil-amino-csoporttal, aminocsoporttal, alkil-amino-

-csoporttal, dialkil-amino-csoporttal, karboxilcsoporttal, alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, dialkil-karbamoil-csoporttal, cianocsoporttal, nitrocsoporttal, és trifluor-metil-csoporttal, az alkilcsoportok és az alkilrészek 1-4 szénatomos csoportok, az alkenilcsoportok és az alkinilcsoportok 3-8 szénatomosak, az arilcsoport, fenilcsoport vagy alfa- vagy béta-naftil-csoport.

Ar jelentése előnyösen fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, amelyek azonosak vagy eltérőek, így halogénatommal, alkilcsoporttal, alkoxicssoporttal, aminocsoporttal, alkil-amino-csoporttal, dialkil-amino-csoporttal, acil-amino-csoporttal, alkoxi-karbonil-amino-csoporttal és trifluor-metil-csoporttal.

Ar jelentése elsősorban fenilcsoport, amely adott esetben egy klór-atommal vagy fluoratommal, vagy alkilcsoporttal (metilcsoporttal), alkoxi-csoporttal (metoxicssoporttal), dialkil-amino-csoporttal (dimetil-amino-csoporttal), acil-amino-csoporttal (acetil-amino-csoporttal), vagy alkoxi-karbonil-amino-csoporttal (terc-butoxi-karbonil-amino-csoporttal) szubsztituált.

A találmány szerint a (I) általános képletű új taxol-analóg származékokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (V) általános képletű amint, ahol R₃ és R₄ jelentése a fentiekben meghatározott, reagáltatunk egy (VI) általános képletű taxán-származékkal, ahol R és Ar jelentése a fentiek szerinti, és így egy (VII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R és Ar jelentése a fentiek szerinti, G₁ és G₂ mindegyike (III) általános képletű csoportot jelent, vagy (CCl₃CH₂OCO-) védőcsoport, természetesen G₁ és G₂ közül legalább az egyik (III) általános képletű csoport, ezt követően, amennyiben szükséges, a (CCl₃CH₂OCO-) védőcsoportot vagy védőcsoportokat hidrogénatommal helyettesítjük.

A (V) általános képletű amint a (VI) általános képletű taxán-származékkal általában inert szerves oldószerben reagáltatjuk, mint alifás halogénezett szénhidrogénben, mint diklór-metánban, 0°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten. Különösen előnyös diklór-metánban reagáltatni 50°C alatti hőmérsékleten, hogy a 7-es helyzetben a reakciót elkerüljük. Amennyiben 50°C fölötti hőmérsékleten dolgozunk, a (V) általános képletű amin elegendő feleslegében, akkor (VII) általános képletű vegyület olyan elegyét kapjuk, ahol G₁ vagy G₂ közül az egyik jelentése (III) általános képletű csoport, vagy ahol G₁ és G₂ mindegyike (III) általános képletű csoportot jelent.

A G₁ vagy G₂ védőcsoport eltávolítását általában cinkkel végezzük ecetsavban, adott esetben metanol jelenlétében, 30°C és 80°C közötti hőmérsékleten.

A (I) általános képletű vegyületek elkülönítését elegyeikből preparatív kromatográfiás eljárással végezzük megfelelő hordozón.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket fizikai módszerekkel tisztítjuk, mint kristályosítással, vagy kromatográfiás eljárással megfelelő hordozón.

A (I) általános képletű vegyületeket savaddíciós sókká alakíthatjuk, ásványi savakkal (hidrokloriddal, kénsavval, salétromsavval, foszforsavval) vagy szerves savakkal (ecetsavval, oxálsavval, maleinsavval, fumársavval).

A (VI) általános képletű vegyületeket a 0 253 738 számú és a 0 253 739 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő.

A (I) általános képletű vegyületek, és különösen azok, ahol R jelene tése terc-butoxi-csoport, különösen értékes biológiai tulajdonságokkal rendelkeznek.

A vegyületek in vitro biológiai aktivitását Shelanski, M.L. és munkatársai által a Proc. Natl. Acad. Sci.-ben [USA, 70, 765-768 (1973)] ismertett módszerrel végezzük, sertésagyból extrahált tubulinnal. A mikrotubulusok depolimerizációját tubulinná Chauviére, G. és munkatársai által a C.R. Acad. Sci.-ben [293, II. sorozat, 501-503 (1981)] ismertetett módszer szerint vizsgáltuk. A vizsgálat szerint a (I) általános képletű vegyületek legalább olyan hatékonyak, mint a taxol.

A (I) általános képletű vegyületek in vivo hatékonyabbak a B16 melanoma ellen, amellyel egereket oltottunk be, 1-10 mg/kg-os intraperitoneális adagolás esetén, valamint a szilárd és nemszilárd tumorok ellen.

A (I) általános képletű vegyületek egyébként jobban oldódnak vízben, mint a taxol vagy a taxán származékai, amelyek a 0 253 738 számú európai szabadalmi leírás tárgyát képezik.

A következő példák a találmányt mutatják be.

1. példa

Mágneses keverővel és hűtőberendezéssel ellátot lombikba 365 g (2R,3S)-4alfa-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-etoxi-1béta-hidroxi-9-oxo-7béta,10béta-bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi]-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát 10 ml diklór-metánnal készített oldatát visszük. 80 mikroliter 3-dimetil-amino-propil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet 40°C hőmérsékleten hevítjük 4 órán keresztül argonatmoszférában. Ezt követően az oldatot kétszer 10-10 ml vízzel mossuk. Szárítás és az oldószer bepárlása után a kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélt tartalmazó oszlopon, elu-

ensként diklór-metán és metanol 8:2 térfogatarányú elegyét használjuk. Így 250 mg (2R,3S)-4-alfa-acetoxi-2-alfa-benzoil-oxi-5béta,20-etoxi-1béta-hidroxi-9-oxo-10béta-(3-dimetil-amino-propil)-amino-karbonil-oxi-7béta-[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi]-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátot kapunk, amelynek a szerkezetét a protonmágneses magrezonancia spektrum megerősítette és amelyet deuterezett kloroformban határoztunk meg, a kémiai eltolódást ppm-ben fejezzük ki és a kapcsolási állandót (J) Hertz-ben:

1,16 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,83 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,93 (d, J=7, 1H), 4,16 és 4,33 (2d, J=9, 2H), 4,62 (s, széles, 1H), 4,73 és 4,99 (2d, J=12, 2H), 4,96 (d, J=9, 1H), 5,29 (d, J=9, 1H), 5,47 (d, J=9, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,66 (d, J=7, 1H), 6,19 (t, J=9, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,37 (5H), 7,49, 7,62 és 8,09 (5H).

A fentiekben kapott termék 137 mg-ját ecetsav és metanol 1:1 térfogatarányú elegyében oldjuk, majd 130 mg cink reszeléket adunk hozzá. A reakcióelegyet 60°C-on keverjük 1 órán keresztül. Szűrjük és szárazra betöményítjük. A kapott maradékot vízzel felvesszük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist leöntjük és szárítjuk, majd szárazra betöményítjük. A kapott maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagél oszlopon, eluensként diklór-metán és metanol 8:2 térfogatarányú elegyét használjuk. Így 73 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxi-2alfa-benzil-oxi-5béta,20-epoxi-1béta,7béta-dihidroxi-9-oxo-10béta-(3-dimetil-amino-propil)-amino-karbonil-oxi-11-taxén-13-alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátot kapunk, amelynek jellemzői a következők:

UV-spektrum (etanol) : lambda max = 230 nm (e = 12700)

lambda max = 275 nm (e = 1040)

IR-spektrum (diklór-metánban oldva): a jellemző abszorpció főbb sávjai
3400, 2960 és 1729 cm^{-1}

^1H -NMR-spektrum:

1,18 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,66 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,78 (d, $J=7$, 1H), 4,17 és 4,31 (2d, $J=8$, 2H), 4,43 (dd, $J=6$ és 12, 1H), 4,62 (s széles, 1H), 4,97 (d, $J=9$, 1H), 5,26 (d, $J=9$, 1H), 5,54 (d, $J=9$, 1H), 5,66 (d, $J=7$, 1H), 6,21 (m, 2H), 7,39 (5H), 7,51, 7,62 és 8,11 (5H)

MS (FAB): 936 (MH^+).

A fentiekben kapott terméket 0,5 ml etanolban oldjuk és 0,780 ml 0,1 mólos hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet szárazra betöményijtjük, majd liofilezzük. Így (2R,3S)-4alfa-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-

-5béta,20-epoxi-1béta,7béta-dihidroxi-9-oxo-10béta-(3-dimetil-amino-propil)-amino-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát-hidrokloridot kapunk, amelynek jellemzői a következők:

- forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ$ ($c = 0,4$, etanol)

- ^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 - CD_3OD):

1,16 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,66 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,83 (s, 6H), 3,16 (m, 2H), 3,81 (d, $J=7$, 1H), 4,23 és 4,31 (2d, $J=8$, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,99 (d, $J=9$, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,66 (d, $J=7$, 1H), 6,16 (t, $J=9$, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,37 (5H), 7,52, 7,70 és 8,09 (5H).

2. példa

4,63 g (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-

-9-oxo-7béta,10béta-bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi]-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát 100 ml acetónitrillel készített oldatához argonatmoszférában, 0,50 ml 3-dimetil-amino-propil-amint adunk. A reakcióelegyet keverés közben hevítjük 3 órán keresztül 60°C körüli hőmérsékleten, majd 20°C körüli hőmérsékletre lehűtjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C hőmérsékleten szárazra betöményítjük. Így 5,3 g fehér habot kapunk, amelyet kromatográfiás eljárással tisztítunk szilikagél tartalmazó oszlopon (0,063-0,2 mm), az oszlop átmérője 4 cm, eluensként diklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk, 100 ml-es frakciókat kapunk. Az 1-10. frakciót eltávolítjuk, majd folytatjuk a kromatográfiás eljárást és eluensként diklór-metán és metanol 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk. A 17-30. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük 40°C hőmérsékleten. Így 2,57 g elegyet kapunk, ami a 7-es, illetőleg a 10-es helyzetben [(3-dimetil-amino-propil)-karmamoil-oxi]-csoporttal szubsztituált két származék elegye és molaránya 66:33.

Ezt az elegyet nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással különítjük el 400 g hordozón, amelynek az előállítását az alábbiakban írjuk le, az oszlop magassága 25 cm, átmérője 6 cm, mozgó fázisként hexán és etanol 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk, a teljesítmény 45 ml percenként. Az elució sorrendjében a következő vegyületeket kapjuk:

- 0,46 g (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-7béta-[(3-dimetil-amino-propil)-karmamoil-oxi]-9-oxo-10béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátot kapunk fehér habként,
- 0,81 g (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-10béta-[(3-dimetil-amino-propil)-karmamoil-oxi]-9-oxo-7béta-(2,2,2-triklór-

-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidr-oxi-3-fenil-propionátot kapunk fehér habként.

A hordozót a következőképpen állíthatjuk elő:

6 literes, 3-nyakú lombikba 600 g szilícium-dioxid-amino-propil (100 A pórusméretű - 10 millimikron - NH₂, Macherey-Nagel) 2 liter dimetil-formamiddal készített szuszpenzióját visszük. 95 g 11-N-terc-butoxi-karbonil-amino-undekánsav-anhidridet adunk hozzá, és a reakcióelegyet 18 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten.

A szilícium-dioxidot szűréssel elkülönítjük és kétszer 1500-1500 ml diklór-metánnal, majd kétszer 1500-1500 ml dimetil-formamiddal mossuk. Az így mosott szilícium-dioxidot 2 liter dimetil-formamidban szuszpendáljuk és 95 g 11-N-terc-butoxi-karbonil-amino-undekánsav anhidridet adunk hozzá és a reakcióelegyet 18 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten. A szilícium-dioxidot szűréssel elkülönítjük, kétszer 600-600 ml diklór-metánnal, kétszer 600-600 ml tetrahidrofuránnal, kétszer 600-600 ml metanollal és kétszer 600-600 ml dietil-éterrel mossuk, ezt követően csökkentett nyomáson 20°C körüli hőmérsékleten szárítjuk. Így 610 g szilícium-dioxidot kapunk, amelynek jelölése "BOC-C₁₁-C₃-szilícium-dioxid", fehér porként, amelynek a szerkezetét IR-spektrummal megerősítettünk, és amelynek elemanalizise (talált) a következő: C % = 8,8, H % = 1,7; N % = 1,2.

6 literes 3-nyakú lombikban 607 g szilícium-dioxidot, "BOC-C₁₁-C₃-szilícium-dioxid"-ot, 2 liter diklór-metánban és 69 ml piridinben szuszpendálunk. Cseppenként 530 ml dimetil-oktil-klór-szilánt adunk hozzá és a reakcióelegyet 16 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten. A kapott szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük és kétszer 1-1 liter diklór-metánnal, kétszer 1-1 liter metanollal, kétszer 1-1 liter tetrahid-

rofuránnal, kétszer 1-1 liter diklór-metánnal és kétszer 1-1 liter dietil-éterrel mossuk, majd csökkentett nyomáson 20°C körüli hőmérsékleten szárítjuk. Így 712 g szilícium-dioxidot, amelynek a jelölése "BOC-C₁₁-C₃-szilícium-dioxid-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃", fehér porként kapunk, amelynek a szerkezetét IR-spektrum megerősítette és amelynek elemanalizise (talált) a következő: C % = 12,1; H % = 2,4; N % = 1,0.

6 literes, 3-nyakú lombikban 711 g szilícium-dioxidot "BOC-C₁₁-C₃-szilícium-dioxid-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃"-at 2200 ml diklór-metános, 6 térfogat%-os trifluor-ecetsav-oldatban szuszpendálunk. A reakcióelegyet 5 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten. A szilícium-dioxidot szűréssel elkülönítjük, kétszer 1-1 liter diklór-metánnal, kétszer 1-1 liter diklór-metán és diizopropil-etil-amin 70:30 térfogatarányú elegyével, 1 liter diklór-metánnal és kétszer 1-1 liter tetrahidrofuránnal, kétszer 1-1 liter metanollal és kétszer 1-1 liter dietil-éterrel mossuk, majd csökkentett nyomáson, 50°C körüli hőmérsékleten szárítjuk. Az így mosott szilícium-dioxidot szárítjuk és 2 liter diklór-metános, 6 térfogat%-os trifluor-ecetsav-oldatban szuszpendáljuk.

A reakcióelegyet 16 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten. A szilícium-dioxidot elkülönítjük szűréssel és kétszer 1,5-1,5 liter diklór-metánnal, kétszer 1-1 liter diklór-metán és diizopropil-etil-amin 70:30 térfogatarányú elegyével, 1,5 liter diklór-metánnal, kétszer 2-2 liter tetrahidrofuránnal, kétszer 2-2 liter metanollal és kétszer 2-2 liter dietil-éterrel mossuk, szárítjuk csökkentett nyomáson, és 50°C körüli hőmérsékleten. Így 607 g "C₁₁-C₃-szilícium-dioxid-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃" jelölésű fehér port kapunk, amelynek a szerkezetét az IR-spektrum alátámasztja, és amelynek elemanalizise (talált) a következő: C % = 8,8; H % = 1,7; N % = 1,3.

4 literes, 3-nyakú lombikban 400 g "C₁₁-C₃-szilícium-dioxid-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃" jelölésű szilícium-dioxidot 1800 ml dimetil-formamidban szuszpendálunk. 42 g 3,5-dinitro-benzoil-D-fenil-glicin és 30 g 2-etoxi-1-etoxi-karbonil-1,2-dihidrokinolint adunk hozzá és a reakcióelegyet 16 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten. A szilícium-dioxidot szűrőssel elkülönítjük, és kétszer 1-1 liter diklór-metánnal, kétszer 1-1 liter tetrahidrofuránnal és kétszer 1-1 liter metanollal, majd kétszer 1-1 liter dietil-éterrel mossuk. Az így mosott szilícium-dioxidot 2 liter dimetil-formamidban szuszpendáljuk és 30 g 2-etoxi-1-etoxi-karbonil-1,2-dihidrokinolint és 42 g 3,5-dinitro-benzoil-D-fenil-glicint adunk hozzá és a reakcióelegyet 5 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten. A szilícium-dioxidot szűrőssel elkülönítjük, és kétszer 1-1 liter dimetil-formamiddal, kétszer 1-1 liter diklór-metánnal, kétszer 1-1 liter tetrahidrofuránnal és kétszer 1-1 liter metanollal és kétszer 1-1 liter dietil-éterrel mossuk, majd csökkentett nyomáson és 140°C hőmérsékleten szárítjuk. Így 434 g szilícium-dioxidot kapunk, amelynek jelölése "DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-szilícium-dioxid-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃" fehér porként, amelynek a szerkezetét a IR-spektrum megerősítette és amelynek elemanalízise (talált) a következő: C % = 12,3; H % = 1,8; N % = 2,1.

4 literes, 3-nyakú lombikban 434 g "DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-szilícium-dioxid-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃" jelölésű szilícium-dioxidot 1,3 liter diklór-metánban szuszpendálunk és 100 ml dimetil-oktil-metoxi-szilánt adunk hozzá és a reakcióelegyet 54 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten. A szilícium-dioxidot szűrőssel elkülönítjük, kétszer 1-1 liter diklór-metánnal, kétszer 1-1 liter metanollal, kétszer 1-1 liter tetrahidrofuránnal és kétszer 1-1 liter diklór-metánnal mossuk, majd csökkentett

nyomáson és 140°C hőmérsékleten szárítjuk. Így 425 g "reoktilezett DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-szilícium-dioxid-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃" szilícium-dioxidot kapunk fehér porként, amelynek a szerkezetét a IR-spektrum alátámasztja, és amelynek elemanalizise (talált) a következő: C % = 12,7; H % = 1,9; N % = 2,0.

4 literes, 3-nyakú lombikban 425 g "reoktilezett DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-szilícium-dioxid-O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃" jelű szilícium-dioxidot 1,3 liter diklór-metánban szuszpendálunk. Cseppenként 545 ml trimetil-szililimidazolt adunk hozzá, és a reakcióelegyet 15 órán keresztül keverjük 20°C körüli hőmérsékleten. A kapott szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük és kétszer 1-1 liter tetrahidrofuránnal, kétszer 1-1 liter metanollal, kétszer 1-1 liter acetonnal, és kétszer 1-1 liter diklór-metánnal mossuk, ezt követően csökkentett nyomáson 20°C körüli hőmérsékleten szárítjuk. Így 431 g "DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-szilícium-dioxid-[O-Si(CH₃)₂(CH₂)₇CH₃]" szilícium-dioxidot kapunk fehér porként, amelynek a szerkezetét az IR-spektrum alátámasztja és amelynek elemanalizise (talált) a következő: C % = 13,7; H % = 2,2; N % = 2,0.

A 11-N-terc-butoxi-karbonil-amino-undekánsavanhidridet a következőképpen állíthatjuk elő:

30,1 g 11-N-terc-butoxi-karbonil-amino-undekánsav 480 ml etil-acetáttal készített oldatához, amelyet 5°C körüli hőmérsékleten tartunk, 10 perc alatt 10,63 g N,N'-diciklohexil-karbodiimid 120 ml etil-acetáttal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül keverjük 5°C körüli hőmérsékleten, majd 16 órán keresztül 20°C körüli hőmérsékleten. A keletkezett csapadékot szűréssel elkülönítjük, 30 ml etil-acetáttal mossuk. A szűrletet csökkentett nyomáson és 30°C hőmérsékleten betöményítjük. A kapott szilárd anyagot vákuumban 30°C hőmérsékleten szárítjuk. Így

31 g 11-N-terc-butoxi-karbonil-amino-undekánsavanhidridet kapunk, amely 58°C-on olvad.

A 11-N-terc-butoxi-karbonil-amino-undekánsavat Sparrow, J.T. által a J. Org. Chem.-ben [41, 1350, (1976)] ismertetett módszere szerint állítjuk elő.

A fentiekben kapott (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-10béta-[(3-dimetil-amino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-7béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát 104 g -ját 8 ml metanol és 8 ml ecetsav elegyében oldjuk és keverés közben hevítjük argonatmoszférában 60°C körüli hőmérsékleten, majd 1,2 g cinkport adunk hozzá. A reakcióelegyet ezt követően 1 óra 30 percen keresztül keverjük 60°C körüli hőmérsékleten, majd 20°C hőmérsékletre lehütjük, szűrjük fritt-üvegen át, amely celittel van ellátva. A frittüveget háromszor 5-5 ml diklór-metánnal mossuk, a szűrleteket egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük 40°C körüli hőmérsékleten.

A maradékhoz 5 ml víz és 5 ml etil-acetát elegyét adjuk. A vizes fázist leöntéssel elkülönítjük, majd ismét háromszor 5-5 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 19 mg (2R,3S)-4-acetoxi-2-alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1,7béta-dihidroxi-10béta-[(3-dimetil-amino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátot kapunk fehér habként, amelynek jellemzői a következők:

- NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃), delta (ppm): 1,30 (2s, 3H mindegyike: -CH₃ 16 és 17), 1,38 (s, 9H: -C(CH₃)₃), 1,70 (s, 3H: -CH₃ 18 vagy 19), 1,90 (s, 3H: -CH₃ 18 vagy 19), 1,90 [m, 2H: -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂],

2,2-2,90 [m, 15H: $-(\text{CH}_2)_6$, $-\text{CH}_2$ 14, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COCH}_3$], 3,2 és 3,4 [2m, 2H: $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3,8 (d, 1H: $-\text{H}$ 3), 4,2 és 4,34 (AB, 2H: $-\text{CH}_2$ - 20), 4,45 (dd, 1H, $J=11$ és 7: $-\text{H}$ 7), 4,66 (bs, 1H: $-\text{H}$ 2'), 5,0 (bd, 1H, $J=9$, $-\text{H}$ 5), 5,3 (bs, 1H: $-\text{H}$ 3'), 5,6 [bd, 1H: $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 5,68 (d, 1H, $J=7$: $-\text{H}$ 2), 6,25 (m, 2H: $-\text{H}$ 13 és $-\text{H}$ 10), 6,4 [bs, 1H: $-\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$], 7,2-7,4 (mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$ 3'), 7,5 [t, 2H, $J=7,5$: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ 3 és $-\text{H}$ 5)], 7,64 [t, 1H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ 4)], 8,12 [d, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ 2 és $-\text{H}$ 6)].

A fentiekben előállított (2R,3S)-4-acetoxi-2-alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-7béta-[(3-dimetil-amino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-10béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát 59 mg-ját 6 ml metanol és 6 ml ecetsav elegyében oldjuk és keverés közben hevítjük argonatmoszférában, amíg 60°C -t el nem éri, majd 1,2 g cinkport adunk hozzá. A reakcióelegyet ezt követően 1 óra 30 percen keresztül hevítjük 60°C hőmérsékleten keverés közben, majd 20°C -ra lehütjük, celittel ellátott frittüvegen át szűrjük. A frittüveget háromszor 5-5 ml diklór-metánnal mossuk és a szűrleteket egyesítjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa) szárazra betöményítjük 40°C hőmérsékleten. A maradékhoz 5 ml víz és 5 ml etil-acetát elegyét adjuk. A vizes fázist leöntéssel elkülönítjük és háromszor 5-5 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40°C -on szárazra betöményítjük. Így 9 mg (2R,3S)-4-acetoxi-2-alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1,10béta-dihidroxi-7béta-[(3-dimetil-amino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátot kapunk fehér habként, amelynek jellemzői a következők:

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃), delta (ppm): 1,30 (2s, 3H mindegyike: -CH₃ 16 és 17), 1,36 (s, 9H: -C(CH₃)₃), 1,82 (s, 3H: CH₃ 18 vagy 19), 1,95 (s, 3H: -CH₃ 18 vagy 19), 1,88 [m, 2H: -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂], 2,2-2,70 [m, 15H: -(CH₂)- 6, -CH₂ 14, -CH₂N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -COCH₃], 3,15 és 3,3 [2m, 2H: -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂], 4,0 (d, 1H: -H 3), 4,2 és 4,38 (AB, 2H: -CH₂- 20), 4,68 (bs, 1H: -H 2'), 4,96 (bd, 1H, J=9 Hz: -H 5), 5,3 (bs, 1H: -H 3'), 5,40 (dd, 1H, J=11 és 7: -H 7), 5,5 [s+bs, 2H: -H 10 és -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂], 5,7 [d+bs, 2H: -H 2 és -NHCOOC(CH₃)₃], 6,22 (bt, 1H: -H 13), 7,2-7,4 (mt, 5H: -C₆H₅ 3'), 7,53 [t, 2H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 3 és -H 5)], 7,65 [t, 1H: -OCOC₆H₅ (-H 4)], 8,12 [d, 2H: -OCOC₆H₅ (-H 2 és -H 6)].

3. példa

A 2. példa szerinti eljárással dolgozunk, azolnban 6,95 g (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5-béta,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7béta,10béta-bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátból indulunk ki, a kapott terméket nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként metanol, etanol, hexán és diklór-metán 10:10:80:2 térfogatarányú elegyét használjuk és a következőket kapjuk:

- 1,37 g (2R,3S)-4-acetoxi-2-alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-10béta-{{3-{{4-metil-piperazinil}}-propil}-karbamoil-oxi}-9-oxo-7béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátot kapunk fehér habként,
- 2,17 g (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-7béta-{{3-{{4-metil-piperazinil}}-propil}-karbamoil-oxi}-9-oxo-10béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-3alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátot kapunk fehér habként.

A (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-10béta-{{3-(4-metil-piperazinil)-propil}-karbamoil-oxi}-9-oxo-7béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátot (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1,7béta-dihidroxi-10béta-{{3-(4-metil-piperazinil)-propil}-karbamoil-oxi}-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionáttá alakítunk cinkkel metanol és ecetsav elegyében, ahogy ezt a 2. példában a (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-10béta-{{3-(dimetil-amino-propil)-karbamoil}-oxi}-9-oxo-7béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát előállításakor ismertettük.

Az így előállított vegyület jellemzői a következők:

-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃), delta (ppm): 1,18 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,27 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,33 (s, 9H: -C(CH₃)₃), 1,7 (s, 3H: CH₃ 19), 1,6-1,95 [mt, 3H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N= és -(CH)-H 6], 1,88 (s, 3H: -CH₃ 18), 2,2-2,7 [mt, 13H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃, -CH₂- 14 és -(CH)-H 6], 2,29 (s, 3H: =NCH₃), 2,4 (s, 3H: -COCH₃), 3,2-3,45 (mt, 2H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=), 3,8 (d, 1H, J=7: -H 3), 4,18 és 4,31 (2d, 1H mindegyike, J=8: -CH₂- 20), 4,44 (dd, 1H, J=11 és 7: -H 7), 4,63 (mf, 1H: -H 2'), 4,97 (d széles, 1H, J=10: -H 5), 5,27 (d széles, 1H, J=9,5: -H 3'), 5,4 [d, 1H, J=9,5: -NHCOOC(CH₃)₃], 5,67 (d, 1H, J=7: -H 2), 6,20 (s, 1H: -H 10), 6,25 (mt, 1H: -H 13), 7,0 (mf, 1H: -NHCH₂CH₂CH₂N=), 7,25-7,45 (mt, 5H: -C₆H₅ 3'), 7,51 [t, 2H, J=8: -OCOC₆H₅ (-H 3 és -H 5)], 7,62 [t, 1H, J=8: -OCOC₆H₅ (-H 4)], 8,13 [d, 2H, J=8: -OCOC₆H₅ (-H 2 és -H 6)].

A fentiek szerint előállított (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1,7béta-dihidroxi-10béta-{{3-(4-metil-piperazinil)-propil}-karbamoil-oxi}-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-

-3-fenil-propionát 5 mg-ját 0,1 ml vizes, 0,1 n hidrogén-klorid-oldatban oldjuk és 0,2 ml desztillált vizet adunk hozzá és a kapott oldatot liofilezzük. Így 5 mg (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1,7béta-dihidrox-10béta-{{3-(4-metil-piperazinil)-propil}-karbamoil-oxi}-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidrox-3-fenil-propionát-dihidrokloridot kapunk, amelynek jellemzői a következők:

NMR-spektrum (400 MHz, D₂O + eCD₃COOD), delta (ppm): 0,88 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 0,93 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,09 (s, 9H: -C(CH₃)₃), 1,4 (s, 3H: -CH₃ 19), 1,4-1,9 (mt, 5H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=, -CH₂- 14 és -(CH)-H 6), 1,66 (s, 3H: -CH₃ 18), 2,09 (s, 3H: -COCH₃), 2,32 (mt, 1H: -(CH)-H 6), 2,81 (s, 3H: -NCH₃), 2,9-3,2 és 3,4-3,55 (2 mt illetve 4H és 9H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃ és -H 3), 4,01 (mt, 3H: -CH₂-20 és -H 7), 4,36 (d, 1H, J=6,6 Hz: -H 2'), 4,6-4,8 (-H 3': a jelet az oldószer jele előzetes telítés miatt kioltja), 4,84 (d széles, 1H, J=9: -H 5), 5,34 (d, 1H, J=7: -H 2), 5,82 (t, 1H, J=9: -H 13), 6,01 (s, 1H: -H 10), 7,03 [t, 1H, J=8: -C₆H₅ 3' (-H 4)], 7,13 [d, 2H, J=8: -C₆H₅ 3' (-H 2 és -H 6)], 7,2 [t, 2H, J=8: -C₆H₅ 3' (-H 3 és -H 5)], 7,38 [t, 2H, J=8: -OCOC₆H₅ (-H 3 és -H 5)], 7,51 [t, 1H, J=8, -OCOC₆H₅ (-H 4)], 7,8 [d, 2H, J=8: -OCOC₆H₅ (-H 2 és -H 6)].

A (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidrox-7béta-{{3-(4-metil-piperazinil)-propil}-karbamoil-oxi}-9-oxo-10béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2--hidrox-3-fenil-propionátot (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-

-epoxi-1,10béta-dihidrox-7béta-{{3-(4-metil-piperazinil)-propil}-karbamoil-oxi}-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidrox-3-fenil-propionáttá alakítjuk cinkkel, metanol és ecetsav elegyében, amint ezt

a 2. példában leirtuk a (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-

-1-hidroxi-10béta-[(3-dimetil-amino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-7béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát előállításakor.

A kapott vegyület jellemzői a következők:

Forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -14^{\circ}$ ($c = 0,41$, metanol)

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3), delta (ppm): 1,13 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,24 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,37 (s, 9H: -C(CH₃)₃), 1,6-2,0 [mt, 3H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N= és -(CH)-H 6], 1,84 (s, 3H: -CH₃ 19), 1,92 (s, 3H: -CH₃ 18), 2,3 (d, 2H, J=8,5: -CH₂- 14), 2,38 (s, 6H: =NCH₃ és -COCH₃), 2,3-2,8 [mt, 11H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃ és -(CH)- H 6], 3,14 és 3,3 (2mt, 1H mindegyike: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=), 4,01 (d, 1H, J=7: -H 3), 4,21 és 4,33 (2d, 1H mindegyike, J=9: -CH₂- 20), 4,63 (s széles, 1H: -H 2'), 4,94 (d széles, 1H, J=10: -H 5), 5,27 (d széles, 1H, J=9,5: -H 3'), 5,38 (dd, 1H, J=11 és 7: -H 7), 5,44 [d, 1H, J=9,5: -NHCOOC(CH₃)₃], 5,51 (s, 1H: -H 10), 5,68 (d, 1H, J=7: -H 2), 6,09 (mf, 1H: -NHCH₂CH₂CH₂N=), 6,21 (t széles, 1H, J=8,5: -H 13), 7,25-7,45 (mt, 5H: -C₆H₅ 3'), 7,50 [t, 2H, J=8: -OCOC₆H₅(-H 3 és -H 5)], 7,62 [t, 1H, J=8: -OCOC₆H₅(-H 4)], 8,10 [d, 2H, J=8: OCOC₆H₅(-H 2 és -H 6)].

A fentiekben előállított (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-

-epoxi-1,10béta-dihidroxi-7béta-[[3-(4-metil-piperazinil)-propil]-karbamoil-oxi]-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát 5 mg-ját 0,1 ml vizes, 0,1n hidrogén-klorid-oldatban oldjuk és 0,3 ml desztillált vizet adunk hozzá, majd liofilezzük a kapott oldatot. Így 5 mg (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1,10béta-dihidroxi-

-7béta-{{3-(4-metil-piperazinil)-propil}-karbamoil-oxi}-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát-dihidrokloridot kapunk, amelynek jellemzői a következők:

NMR-spektrum (400 MHz, D₂O + eCD₃COOD), delta (ppm): 0,82 (s, 3H: -CH₃ 15 vagy 17), 0,92 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,1 (s, 9H: -C(CH₃)₃), 1,4-1,8 (mt, 5H: OCONHCH₂CH₂CH₂N=, -CH₂- 14 és (CH)-H 6), 1,48 (s, 3H: -CH₃ 19), 1,6 (s, 3H: -CH₃ 18), 2,1 (s, 3H, -COCH₃), 2,28 (mt, 1H: -(CH)-H 6), 2,78 (s, 3H: -NCH₃), 2,8-3,1 és 3,42 (mt és mf, illetve 4H és 8H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂)NCH₃), 3,57 (d, 1H, J=7, -H 3), 4,01 és 4,1 (2d, 1H mindegyike, J=8: -CH₂- 20 és -H 7), 4,3-4,4 (-H 2': a jelet az oldószer sávja átfedi), 4,73 (d, 1H, J=7: -H 3'), 4,85 (d széles, 1H, J=9: -H 5), 5,02 (mt, 1H: -H 7), 5,24 (s, 1H: -H 10), 5,32 (d, 1H, J=7: -H 2), 5,82 (t, 1H, J=9: -H 13), 7,02 [t, 1H, J=8: -C₆H₅ 3' (-H 4)], 7,12 [d, 2H, J=8: -C₆H₅ 3' (-H 2 és -H 6)], 7,22 [t, 2H, J=8: -C₆H₅ 3' (-H 3 és -H 5)], 7,41 [t, 2H, J=8: -OCOC₆H₅ (-H 3 és -H 5)], 7,52 [t, 1H, J=8: -OCOC₆H₅ (-H 4)], 7,8 [d, 2H, J=8: -OCOC₆H₅ (-H 2 és -H 6)].

4. példa

A 2. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 6,95 g (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7béta,10béta-bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi]-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátból és 0,88 ml 3-morfolino-propil-aminből indulunk ki, nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk, mozgó fázisként metanol, 2-propanol és hexán 20:5:75 térfogatarányú elegyét használjuk:

- 1,53 g (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-10béta-[(3-morfolino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-7béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-

-hidroxi-3-fenil-propionátot kapunk fehér habként, valamint

- 1,35 g (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-7béta-[(3-morfolino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-10béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-

-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátot kapunk fehér habként.

A (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-10béta-[(3-morfolino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-7béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátot (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1,7béta-dihidroxi-10béta-[(3-morfolino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionáttá alakítjuk cinkkel metanol ésecetsav elegyében, ahogy ezt a 2. példában leirtuk a (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-10béta-[(3-dimetil-amino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-7béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát előállításakor leirtuk.

Az így kapott vegyület jellemzői a következők:

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃), delta (ppm):

1,15 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,28 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,35 (s, 9H: -C(-CH₃)₃), 1,68 (s, 3H: -CH₃ 19), 1,65-1,9 (mt, 2H: OCONHCH₂CH₂CH₂N=), 1,88 (s, 3H: -CH₃ 18), 1,9 (mt, 1H: -(CH)-H 6), 2,28 (mt, 2H: -CH₂- 14), 2,4 (s, 3H: -COCH₃), 2,45-2,75 [mt, 7H: CH₂N(CH₂CH₂)₂O és -(CH)-H 6], 3,28 és 3,42 (2 mt, 1H mindegyike: OCONHCH₂CH₂CH₂N=), 3,8 [mt, 5H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂O és -H 3], 4,18 és 4,31 (2d, 1H mindegyike, J=8,5: -CH₂- 20), 4,44 (dd, 1H, J=11 és 7: -H

7), 4,3 (s, széles, 1H: -H 2'), 4,98 (d széles, 1H, J=10: -H 5), 5,27 (d széles, 1H, J=9: -H 3'), 5,41 [d, 1H, J=9: -NHCOOC(CH₃)₃], 5,67 (d, 1H, J=7: -H 2), 6,21 (s, 1H: -H 10), 6,25 (mt, 1H: -H 13), 6,58 (t széles, 1H, J=5: -NHCH₂CH₂CH₂N=), 7,25-7,45 (mt, 5H: -C₆H₅ 3'), 7,52 [t, 2H, J=8: -OCOC₆H₅ (-H 3 és -H 5)], 7,62 [t, 1H, J=8: -OCOC₆H₅ (-H 4)], 8,12 [d, 2H, J=8: -OCOC₆H₅ (-H 2 és -H 6)].

A (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-7béta-[(3-morfolino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-10béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátot (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1,10béta-dihidroxi-7béta-[(3-morfolino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionáttá alakítjuk cinkkel metanol és ecetsav elegyében, ahogy ezt a 2. példában a (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-10béta-[(3-dimetil-amino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-7béta-(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát előállításakor ismertettük.

A kapott vegyület jellemzői a következők:

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃), delta (ppm):

1,11 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,24 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,37 (s, 9H: -C(-CH₃)₃), 1,6-1,9 (mt, 2H: OCONHCH₂CH₂CH₂N=), 1,81 (s, 3H: -CH₃ 19), 1,93 (s, 3H: -CH₃ 18), 1,93 (mt, 1H: -(CH)-H 6), 2,3 (d, 2H, J=8: -CH₂-14), 2,4 (s, 3H: -COCH₃), 2,4-2,7 [mt, 7H: CH₂N(CH₂CH₂)₂O és -(CH)-H 6], 3,12 és 3,31 (2 mt, 1H mindegyike: OCONHCH₂CH₂CH₂N=), 3,5 [mf, 1H: -OH 2'), 3,8 [mf, 4H: -CH₂N(CH₂CH₂O)], 4,0 (d, 1H, J=7: -H 3), 4,2 és 4,33 (2d, 1H mindegyike, J=8,5: -CH₂-20), 4,64 (mf, 1H: -H 2'), 4,94 (d széles, 1H, J=9,5: -H 5), 5,28 (d széles, 1H, J=9: -H 3'), 5,38 [dd, 1H, J=10

és 7: -H 7), 5,45 [d széles, 1H, J=9: -NHCOOC(CH₃)₃], 5,51 (s, 1H, -H 10), 5,68 (d, 1H, J=7: -H 2), 5,8 (t, 1H, J=5: -NHCH₂CH₂CH₂N=), 6,21 (t, 1H, J=8: -H 13), 7,25-7,45 (mt, 5H: -C₆H₅ 3'), 7,51 [t, 2H, J=8: -OCOC₆H₅ (-H 3 és -H 5)], 7,62 [t, 1H, J=8: -OCOC₆H₅ (-H 4)], 8,12 [d, 2H, J=8: -OCOC₆H₅ (-H 2 és -H 6)].

5. példa

0,29 g (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi--9-oxo-7béta,10béta-bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi]-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát 100 ml acetónitrillel készített oldatához argonatmoszférában, 0,31 ml 3-dimetil-amino-propil-amint adunk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül keverjük 60°C körüli hőmérsékleten, majd 20°C körüli hőmérsékletre lehűtjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40°C-on szárazra betöményítjük. Így 0,32 g fehér habot kapunk, amelyet kromatográfiás eljárással tisztítunk 30 g alumínium-oxidot (0,12-0,15 mm) tartalmazó oszlopon, amelynek átmérője 1,5 cm, eluensként diklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. 10 ml-es frakciókat szedünk, a 7-15. frakciót egyesítjük és csökkentett nyomáson (2,7 kPa) 40°C körüli hőmérsékleten szárazra betöményítjük. Így 0,12 g (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-7béta,10béta-bisz[(3-dimetil-amino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-11-taxén--13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátot kapunk fehér habként, amelynek jellemzői a következők:

Forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ (c = 0,75, metanol)

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃), delta (ppm):

1,17 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,20 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,36 (s, 9H: -C(-CH₃)₃), 1,6-1,8[mt, 4H: -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂], 1,78 (s, 3H: -CH₃

19), 1,83 (mt, 1H: -(CH)-H 6), 1,96 (s, 3H: -CH₃ 18), 2,26 [s, 6H: -N(CH₃)₂], 2,36 (s, 3H: -COCH₃), 2,2-2,6 [mt, 6H: -CH₂- 14 és -CH₂N(CH₃)₂], 2,66 (mt, 1H: -(CH)-H 6)] 3,24 [mt, 4H: -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂], 3,92 (d, 1H, J=7: -H 3), 4,16 és 4,3 (2d, 1H mindegyike, J=8,5: -CH₂- 20), 4,62 (s széles, 1H: -H 2'), 4,93 (d, 1H, J=9: -H 5), 5,27 (mt, 1H, -H 3'), 5,4 (mt, 1H: -H 7), 5,48 és 5,76 [2 mt, 1H mindegyike: -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂], 5,55 [d széles, 1H: -NHCOOC(CH₃)₃], 5,64 (d, 1H, J=7: -H 2), 6,16 (t széles, 1H, J=9: -H 13), 6,32 (s, 1H: -H 10), 7,3-7,5 (mt, 5H: -C₆H₅ 3'), 7,5 [t, 2H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 3 és -H 5)], 7,61 [t, 1H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 4)], 8,1 [d, 2H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 2 és -H 6)].

10,6 mg (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-7béta,10béta-bisz[(3-dimetil-amino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát 0,2 ml vizes, 0,1n hidrogén-klorid-oldattal készített oldatához 0,4 ml desztillált vizet adunk és a kapott oldatot liofilezzük. Így 10 mg (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-7béta,10béta-bisz[(3-dimetil-amino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát-dihidrokloridot kapunk, amelynek a jellemzői a következők:

NMR-spektrum (400 MHz, D₂O/CH₃COOD 90:10 térfogatarányú elegye), delta (ppm):

0,85 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 0,9 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,10 (bs, 9H: -C(CH₃)₃), 1,5 (s, 3H: -CH₃ 19) 1,6-1,8 [m, 10H: -CH₃ 18, NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂- 14, -(CH)-H 6], 2,10 (s, 3H: -COCH₃), 2,3 (m, 1H: -(CH)-H 6), 2,65 [2s, 6H mindegyike: -N(CH₃)₂], 2,8-3,1 [vbm, 8H: -CH₂N(CH₃)₂, NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂], 3,6 (bd, 1H, -H 3), 4 és 4,15 (2d, AB, 2H: -CH₂- 20), 4,40 (bd, 1H: -H 2'), 4,70 (vbs, 1H: -H 3'), 4,90

(bd, 1H: -H 5), 5,10 (bdd, 1H: -H 7), 5,35 (bd, 1H: -H 2), 5,8 (bt, 1H: -H 13), 6,05 (s, 1H: -H 10), 7,0-7,25 (mt, 5H: C₆H₅ 3'), 7,4 [t, 2H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 3 és -H 5)], 7,5 [t, 1H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 4)], 7,8 [d, 2H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 2 és -H 6)].

6. példa

Az 5. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 1,18 g (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7béta,10béta-bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi]-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátból és 1,6 g 3-(4-metil-piperazinil)-propil-aminból indulunk ki, és így 1,1 g (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-7béta,10béta-bisz{[3-(4-metil-piperazinil)-propil]-karbamoil-oxi}-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátot kapunk fehér habként, amelynek jellemzői a következők:

Forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -22,9^\circ$ (c = 0,51, metanol)

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃), delta (ppm):

1,24 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,28 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,4 (s, 9H: -C(-CH₃)₃), 1,6-1,85 (mt, 4H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=), 1,83 (s, 3H: -CH₃ 19), 1,87 (ddd, 1H, J=15, 11 és 2: -(CH)-H 6), 2,01 (s, 3H: -CH₃ 18), 2,3-2,7 [mt, 31H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃, -COCH₃ és -CH₂- 14], 2,7 (mt, 1H: -(CH)-H 6), 3,15 és 3,45 (mt, 4H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=), 4,00 (d, 1H, J=7: -H 3), 4,21 és 4,32 (2d, 1H mindegyike, J=8,: -CH₂- 20), 4,66 (d, 1H, J=2: -H 2'), 4,98 (d széles, 1H, J=9: -H 5), 5,28 (mt, 1H, -H 3'), 5,4-5,5 [mt, 2H: -H 7 és -NHCOOC(CH₃)₃], 5,7 (d, 1H, J=7: -H 2), 6,0 és 6,4 (2mf, 1H mindegyike: NHCH₂CH₂CH₂N=), 6,21 (t, 1H, J=9: -H 13), 6,4 (s, 1H: -H 10), 7,3-7,5 (mt, 5H: -C₆H₅ 3'), 7,51 [t, 2H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 3 és

-H 5)], 7,64 [t, 1H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 4)], 8,12 [d, 2H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 2 és -H 6)].

A fentiekben kapott (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-7béta,10béta-bisz{[3-(4-metil-piperazinil)-propil]-karbamoil-oxi}-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát 0,35 g-ját 12 ml vizes, 0,1n hidrogén-klorid-oldatban oldjuk és liofilezzük. Így 0,365 g (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-7béta,10béta-bisz{[3-(4-metil-piperazinil)-propil]-karbamoil-oxi}-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát-tetrahidrokloridot kapunk, amelynek a jellemzői a következők:

Forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ (c = 0,41, metanol)

NMR-spektrum (400 MHz, D₂O), delta (ppm):

1,1 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,14 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,36 (s, 9H: -C(-CH₃)₃), 1,72 és 1,92 (2s, 3H mindegyike: -CH₃ 18 és -CH₃ 19) 1,65-2,05 (mt, 7H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=, -CH₂ 14 és -(CH)-H 6), 2,38 (s, 3H: -COCH₃), 2,55 (mt, 1H: -(CH)-H 6), 2,92 és 2,94 (2s, 6H: -NCH₃), 3,0-3,7 (mt, 24H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 3,79 (d, 1H: J=7: -H 3) 4,23 és 4,4 (2d, 1H mindegyike, J=9: -CH₂-20), 4,67 (d, 1H, J=7: -H 2'), 4,98 (mf, 1H: -H 3'), 5,16 (d széles, 1H, J=9: -H 5), 5,33 (dd, 1H, J=11 és 7: -H 7), 5,58 (d, 1H, J=7: -H 2), 6,07 (t, 1H, J=9: -H 13), 6,28 (s, 1H: -H 10), 7,27 [t, 1H, J=7,5: -C₆H₅ 3' (-H 4)], 7,38 [d, 2H, J=7,5: -C₆H₅ 3' (-H 2 és -H 6)], 7,48 [t, 2H, J=7,5: -C₆H₅ 3' (-H 3 és -H 5)], 7,67 [t, 2H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 3 és -H 5)], 7,78 [t, 1H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 4)], 8,18 [d, 2H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 2 és -H 6)].

7. példa

Az 5. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 0,58 g (2R,3S)-4-

-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7béta,10béta-bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátból és 0,73 ml 3-morfolino-propil-aminból indulunk ki, így 0,4 g (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-7béta,10béta-bisz[(3-morfolino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionátot kapunk fehér habként, amelynek jellemzői a következők:
 Forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -24,7^\circ$ ($c = 0,52$, metanol)

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3), delta (ppm):

1,25 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ 16 vagy 17), 1,28 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ 16 vagy 17), 1,41 (s, 9H: $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,6-1,85 (mt, 4H: $-\text{OCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{)$, 1,81 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ 19), 1,89 (ddd, 1H, $J=15$, 11 és 2: $-(\text{CH})-\text{H}$ 6), 2,0 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ 18), 2,36 (mt, 2H: $-\text{CH}_2$ 14), 2,36 (s, 3H: $-\text{COCH}_3$), 2,4-2,6 [mt, 12H: $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}$], 2,7 (mt, 1H: $-(\text{CH})-\text{H}$ 6), 3,15-3,45 (mt, 4H: $-\text{OCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{)$, 3,76 [mt, 8H: $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$], 3,98 (d, 1H: $J=7$: $-\text{H}$ 3), 4,2 és 4,31 (2d, 1H mindegyike, $J=8$: $-\text{CH}_2-$ 20), 4,65 (d, 1H, $J=2$: $-\text{H}$ 2'), 4,98 (d széles, 1H, $J=10$: $-\text{H}$ 5), 5,3 (d széles, 1H, $J=9$: $-\text{H}$ 3'), 5,4 [d, 1H, $J=9$: $-\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$], 5,45 (mt, 1H: $-\text{H}$ 7), 5,7 (d, 1H, $J=7$: $-\text{H}$ 2), 5,6-6,2 (mf, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{)$, 6,22 (t, 1H, $J=9$: $-\text{H}$ 13), 6,38 (s, 1H: $-\text{H}$ 10), 7,3-7,5 (mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$ 3'), 7,51 [t, 2H, $J=7,5$: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ 3 és $-\text{H}$ 5)], 7,62 [t, 1H, $J=7,5$: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ 4)], 8,11 [d, 2H, $J=7,5$: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ 2 és $-\text{H}$ 6)].

A fentiekben kapott (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-7béta,10béta-bisz[(3-morfolino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-11-taxén-13alfa-il-3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát 11,5 mg-ját 0,2 ml vizes, 0,1n hidrogén-klorid-oldatban oldjuk, és 0,4 ml desztillált vizet adunk hozzá és a kapott oldatot liofilezzük. Így 12

mg (2R,3S)-4-acetoxi-2alfa-benzoil-oxi-5béta,20-epoxi-1-hidroxi-7béta,10béta-bisz[(3-morfolino-propil)-karbamoil-oxi]-9-oxo-11-taxén-13alfa-il--3-terc-butoxi-karbonil-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát-dihidrokloridot kapunk, amelynek a jellemzői a következők:

NMR-spektrum (400 MHz, D₂O/CH₃COOD: 90:10 térfogatarányú elegye), delta (ppm):

0,85 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 0,9 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17), 1,1 (s, 9H: -C(CH₃)₃), 1,5 (s, 3H: -CH₃ 19), 1,6-1,8 (m, 10H: -CH₃ 18, OCONHCH₂CH₂CH₂N=, -CH₂- 14, -(CH)-H 6), 2,1 (s, 3H: -COCH₃), 2,3 (m, 1H: -(CH)-H 6), 2,8-3,10 (vbm, 12H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 3,3 (bm, 4H: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=), 3,6 (bm, 4H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 3,85 (bm, 4H: -CH₂N(CH₂CH₂)₂O), 4,0 és 4,15 (bd, AB, 2H: -CH₂- 20), 4,4 (bd, 1H: -H 2'), 4,75 (bs, 1H: -H 3'), 4,9 (bd, 1H: -H 5), 5,1 (bdd, 1H: -H 7), 5,35 (bd, 1H: -H 2), 5,8 (bt, 1H: -H 13), 6,04 (s, 1H: -H 10), 7,0-7,25 (m, 5H: -C₆H₅ 3'), 7,4 [t, 2H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 3 és -H 5)], 7,52 [t, 1H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 4)], 7,8 [d, 2H, J=7,5: -OCOC₆H₅ (-H 2 és -H 6)].

Az új (I) általános képletű vegyületek értékes biológiai hatással rendelkeznek.

Az új (I) általános képletű vegyületek jelentősen gátolják a sejtek kóros proliferációját, terápiás hatással rendelkeznek, és ennek következtében olyan betegségek kezelésére alkalmasak, amelyekhez a sejtek patológias proliferációja kapcsolódik. A patológias állapothoz a különböző szövetek és/vagy szervek malignus vagy nem malignus sejtek kóros proliferációja tartozik a következő területeken - a felsoroltak azonban nem korlátozó jellegűek - : izomszövetek, csontszövetek, kötőszövet, bőr, agy, tüdő, nemi szervek, nyirokrendszer, vesék, emlősejtek, vérsejtek, máj, emésztőtraktus, hasnyálmirigy, pajzsmirigy vagy mellékvese. Ehhez a

patológiás állapothoz tartoznak még a következők: pszoriázis, szolid tumorok, petefészekrák, emlőrák, agytumor, prosztatatarák, vastagbélrák, gyomorrák, veserák, hererák, Kaposi-szarkóma, eperák, choriocarcinoma, az idegrendszer rosszindulatú daganatai, Wilms-tumor, Hodgkin-kór, melanóma, mielóma multiplex, krónikus limfoid leukémia, akut vagy krónikus mieloid leukémia. Az új találmány szerinti vegyületek különösen hasznosak a petefészekrák kezelésében. A találmány szerinti készítményeket a patológiás állapot megelőzésére, megjelenésének vagy újrjelentkezésének késleltetésére vagy ezek kezelésére alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületeket a betegeknek különböző formában adagolhatjuk, előnyös a parenterális alkalmazás. A parenterális alkalmazás lehet intravénás, intraperitoneális, intramuszkuláris, vagy szubkután. Előnyös az intraperitoneális vagy az intravénás alkalmazás.

A találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak elegendő mennyiségben ahhoz, hogy a humán vagy az állatgyógyászati terápiában alkalmazni lehessen. A készítményeket a szokásos módszerekkel állíthatjuk elő, a gyógyászatban alkalmazható egy vagy több segédanyaggal, hordozóval vagy vivőanyaggal összekeverve. A megfelelő hordozókhoz tartoznak az oldószerek, steril vizes közeg és a különböző nem toxikus oldószerek. A készítmények előnyösen vizes oldatok vagy szuszpenziók, befecskendezhető oldatok, amelyek tartalmazhatnak emulgeálószerket, színezőanyagokat, tartósítószerket vagy stabilizálószerket.

A segédanyagok és a vivőanyagok kiválasztását meghatározza a vegyület oldékonysága és kémiai tulajdonságai, az alkalmazás módja és a megfelelő gyógyszerészi gyakorlat.

A parenterális alkalmazáshoz vizes vagy nemvizes oldatokat vagy szuszpenziókat alkalmazunk. A nemvizes oldatok vagy szuszpenziók előállításához növényi olajokat, mint olivaolajat, szezámolajat, vagy paraffinolajat, vagy befecskendezhető szerves észtereket, mint etil-oleátot alkalmazhatunk. A steril vizes oldatok gyógyászatban elfogadható só vizzel készített oldatából állnak. A vizes oldatok intravénás alkalmazásra megfelelőek ha a pH értékét izotóniássá tesszük, például elegendő mennyiségű nátrium-klorid vagy glükóz hozzáadásával. A sterilizést hőhatással érjük el, vagy bármely más módszerrel, amely a készítményt nem támadja meg.

Természetesen a találmány szerinti készítménybe bevitt vegyületek tiszták és az alkalmazott mennyiségben nem toxikusak.

A készítmény legalább 0,01 % terápiásan hatékony vegyületet tartalmaz. A készítményben a hatóanyag mennyisége annyi, amennyit a megfelelő adagolás mellett a betegnek rendelni lehet. A készítményeket úgy állítják elő, hogy az egyes adagok parenterális alkalmazás esetén 0,01-1000 mg hatóanyagot tartalmaznak.

A terápiát elvégezhetjük más gyógyszerrel való kezeléssel egyidejűleg beleértve a tumorelleses gyógyszereket, a monoklonális antitesteket, az immunológiai terápiát, a besugárzást vagy a biológiai válasz módosítókat is. A válaszmódosítókhoz tartoznak - nem korlátozó jelleggel - a limfokinek, a citokinek, mint az interleukinek, az interferonok (alfa, béta és delta) és a TNF (tumornekrózisfaktor). Más kemoterápiás szerekkel, amelyek hatásosak a sejtek kóros szaporodásának kezelésére, ezek a következők - korlátozó jelleg nélkül - : az alkilezőszerek, mint a mustárnitrogén, meklóretamin, a ciklofoszfamid, a melfalán, a klorámbucil, az alkilszulfonátok, mint a buszulfán, a nitrozo karbamidok, mint a karmusztin, a lomuzin, a szemusztin, és a sztreptozocine, a triazének, mint a dakarbazin, az antimeta-

bolitok, mint a folsav analógok, mint a metotrexát, a pirimidin analógok, mint a fluorouracil, és a citarabin, a purin analógok, mint a merkaptopurin és a tiogvanin, a természetes vegyületek, mint a Vinca alkaloidok, a vinblasztin, a vinkrisztin és a vendezin, az epipodofillotoxinok, mint az etoposid és a teniposid, az antibiotikumok, mint a daktinomicin, daunorubicin, a doxorubicin, a bléomicin, a plicamicin és a mitomicin, az enzimek, mint az L-asparagináz, különböző szerek, mint a platina koordinációs komplex vegyület, szubsztituiált kabamidok, mint a hidroxikarbamid, a metilhidrazin-származékok, mint a prokarbazin, az adrenocortikoid szupreszorok, mint a mitotán és az aminoglutetimid, a hormonok és antagonisták, mint az adrenokortikoszteroidok, a prednizon, a progesztinek, mint a hidroxi-progeszteron kaproát, a metoxiprogeszteron acetát és a megesztrol acetát, az ösztrogének, mint a dietil-stilbesztrol és az etinilesztradiol, az antiösztrogének, mint a tamoxiféne, az androgének, mint a teszoszteron propionát és a fluoximeszteron.

A találmány szerinti készítményben alkalmazott dózisok lehetővé teszi a profilaktikus kezelést, vagy a maximális terápiás választ. Az alkalmazott adag az alkalmazás módjától, a kiválasztott vegyülettől, és a kezelendő személy jellemzőitől függ. Általában a sejtek kóros proliferációjának kezelésében hatásos terápiás adagokat alkalmazunk. A találmány szerinti készítményeket olyan gyakran adagoljuk, hogy a kívánt terápiás hatást elérhessük. Néhány beteg esetében a relatív erős vagy gyenge adagok után gyors terápiás válasz következik be, és ezt követően kis adagokat adunk, vagy megszüntetjük az adagolást. A kezelés kezdetén kis adagokat alkalmazunk, és amennyiben szükségessé válik, egyre nagyobbak az adagok, amíg az optimális hatást el nem érjük. Más betegek esetében szükségessé válhat naponta 1-8-szor adagolni,

előnyösen 1-4-szeri az adag, a beteg fiziológiás szükségleteitől függően. Előfordulhat az is, hogy bizonyos betegek esetében csak 1-2 adagolás szükséges naponta.

Embereknek általában 0,01 és 200 mg/kg az adag.

Intraperitoneálisan 0,1 és 100 mg/kg közötti az adag, előnyösen 0,5 és 50 mg/kg közötti, és különösen 1 és 10 mg/kg. Intravénásan az adagok 0,1 és 50 mg/kg, előnyösen 0,1 és 5 mg/kg közötti, és specifikusan 1 és 2 mg/kg közötti. Az adag megválasztása függ az alkalmazás módjától, a beteg test-súlyától, az általános egészségi állapotától, korától és egyéb faktoroktól, amelyek a kezelés hatékonyságát befolyásolják.

A következő példa a találmány szerinti készítményt mutatja be.

PÉLDA

40 mg 1. példa szerinti vegyületet oldunk 1 ml Emulphor EL 620-ban és 1 ml etanolt adunk hozzá, majd az oldatot 18 ml fiziológiás szérummal hígítjuk.

A készítményt úgy alkalmazzuk, hogy fiziológiás oldatba visszük és 1 órán keresztül perfúzióval vezetjük be.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Új (I) általános képletű taxol-analóg származékok, ahol
- Ar jelentése arilcsoport,
- R jelentése (II) általános képletű csoport, ahol R₇ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 3-8 szénatomos alkinilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-6 szénatomos cikloalkenilcsoport, vagy 7-10 szénatomos bicikloalkilcsoport, ezek a csoportok adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesítettek, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoporttal, dialkil-amino-csoporttal, amelynek minden alkilrésze 1-4 szénatomos, piperidino-csoporttal, morfolinocsoporttal, piperazin-1-il-csoporttal (amely adott esetben 4-es helyzetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy fenil-alkil-csoporttal szubsztituált, ez utóbbi alkilrésze 1-4 szénatomos), 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, 4-6 szénatomos cikloalkenil-csoporttal, fenilcsoporttal, cianocsoporttal, karboxilcsoporttal vagy alkil-oxi-karbonil-csoporttal, amelynek az alkilrésze 1-4 szénatomos, vagy
- fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, mint halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-oxi-csoporttal, vagy
- 4-6-tagú nitrogéntartalmú telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrű, amely adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített,

a cikloalkilcsoportok, a cikloalkenilcsoportok vagy a bicikloalkilcsoportok adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoporttal lehetnek szubsztituálva,

R₁ és R₂ jelentése azonos vagy eltérő, hidrogénatom vagy (III) általános képletű csoport, ahol

R₃ és R₄ jelentése azonos vagy eltérő, hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben helyettesített:

- a) hidroxilcsoporttal, karboxilcsoporttal, alkil-oxi-karbonil-csoporttal, amelynek az alkilrésze 1-4 szénatomos csoport, és adott esetben fenilcsoporttal helyettesített,
- b) (IV) általános képletű csoporttal, ahol R₅ és R₆ jelentése azonos vagy eltérő, hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, vagy R₅ és R₆ a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, telített vagy telítetlen, 5 vagy 6-tagú heterociklusos gyűrűt képez, és adott esetben egy második heteroatomot tartalmaz, nitrogénatomot (amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy benzilcsoporttal szubsztituált), oxigénatomot vagy kénatomot, vagy R₃ és R₄ a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűt képez, amely adott esetben még egy heteroatomot tartalmaz, mint nitrogénatomot (amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy benzilcsoporttal szubsztituált), oxigénatomot vagy kénatomot,

R₁ vagy R₂ közül legalább az egyik egy (III) általános képletű csoportot jelent, és amennyiben előállítható savakkal képzett addíciós sóik.

2. Eljárás az 1. igénypont szerinti új származékok és sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (V) általános képletű amint, ahol R₃ és R₄ je-

lentése az 1. igénypont szerinti, reagáltatunk egy (VI) általános képletű taxán-származékkal, ahol R és Ar jelentése az 1. igénypont szerinti, és így egy (VII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R, Ar jelentése a fentiek szerinti, G₁ és G₂ mindegyike (III) általános képletű csoportot, vagy (CCl₃CH₂OCO-) védőcsoportot jelent, G₁ és G₂ közül legalább az egyik (III) általános képletű csoportot jelent, és szükség esetén (CCl₃CH₂OCO-) védőcsoportot vagy védőcsoportokat hidrogénatommal helyettesítünk, egy (I) általános képletű vegyületet az elegyből elkülönítünk és egy kapott terméket izolálunk, kívánt esetben sója alakjában.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy egy (V) általános képletű amint reagáltatunk egy (VI) általános képletű taxán-származékkal, inert szerves oldószerben, mint halogénezett alifás szénhidrogénben, mint diklór-metánban, 0°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten.

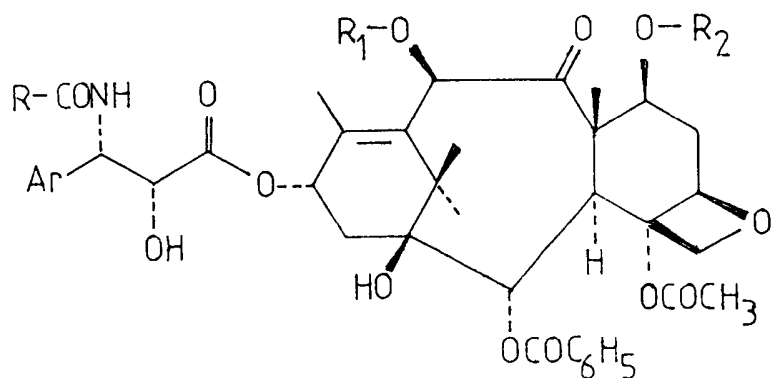
4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-védőcsoportot hidrogénatommal helyettesítjük, amelyet cinkkel végzünk ecetsavban adott esetben metanol jelenlétében 30°C és 80°C közötti hőmérsékleten.

5. Gyógyszerkészítmény azzal jellemezve, hogy legalább egy, az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmazza elegendő mennyiségben a gyógyszerészetben alkalmazható inert egy vagy több hígítószerrel vagy segédanyaggal, vagy farmakológiai szempontból hatásos anyaggal együtt.

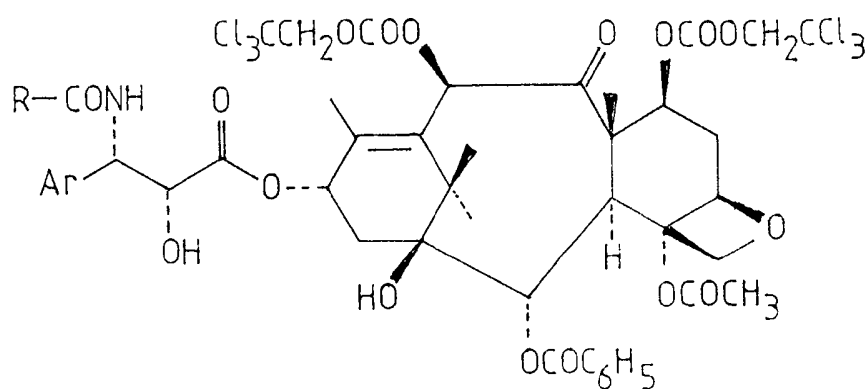
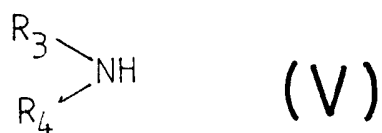
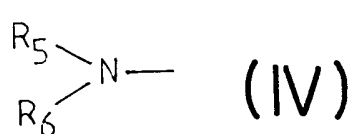
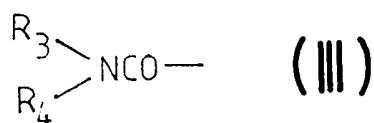
4.11. sz. mód.

A meghatalmazott

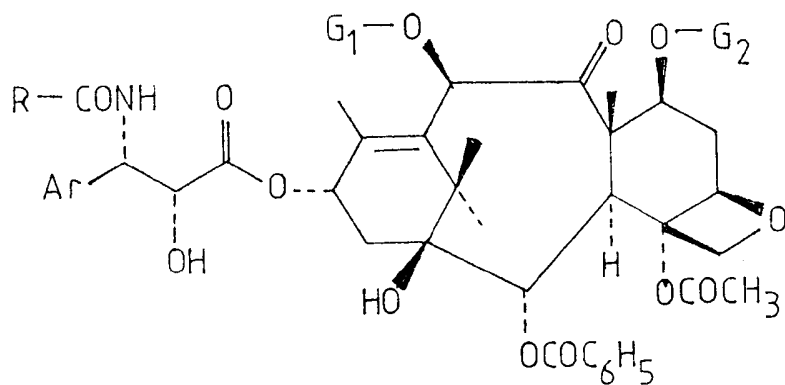
Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.O. és K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1066 Budapest, Előretekintő 10.
Tel.: 333, Fax: 153-0664



(I)



(VI)



(VII)