

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 1437

(22) Přihlášeno: 13.12.1993

(30) Právo přednosti:

15.12.1992	US	1992/990579
02.02.1993	US	1993/013826
11.06.1993	US	1993/076337
17.09.1993	US	1993/122974

(40) Zveřejněno: 15.11.1995

(Věstník č. 11/1995)

(47) Uděleno: 04.11.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15.01.2003

(Věstník č. 1/2003)

(86) PCT číslo: PCT/US93/11827

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 94/013655

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 305/14
C 07 D 407/12
C 07 D 409/12
C 07 D 405/12
A 61 K 31/335
A 61 P 35/04
A 61 P 35/02

(73) Majitel patentu:

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Kalamazoo,
MI, US;

(72) Původce vynálezu:

Hester Jackson B., Galesburg, MI, US;
Johnson Roy A., Kalamazoo, MI, US;
Kelly Robert C., Augusta, MI, US;
Midy Eldon G., Kalamazoo, MI, US;
Skulnick Harvey I., Kalamazoo, MI, US;

(74) Zástupce:

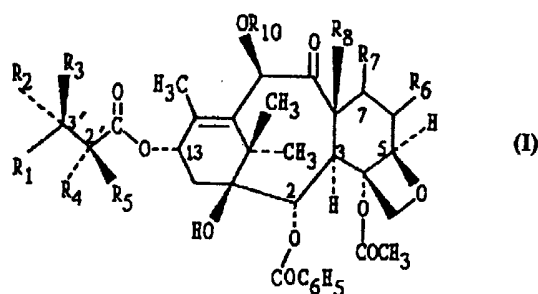
Kania František ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název vynálezu:

**Deriváty 7-deoxytaxolu, jejich antineoplastické
použití a farmaceutické kompozice, které je
obsahují**

(57) Anotace:

Deriváty 7-deoxy-taxolu obecného vzorce I, ve kterém R_7 je buď $\alpha R_{71}:\beta R_{72}$ a pak jeden z R_{71} a R_{72} je -H a druhý je halogen a R_8 je -CH₃, nebo R_7 je $\alpha H:\beta R_{74}$, kde R_{74} a R_8 spolu dohromady tvoří cyklopropanový kruh, nebo R_7 je atom halogenu a R_8 je -CH₃. Uvedené sloučeniny jsou užitečné k léčbě typů rakovin, pro které je účinný taxol, včetně rakoviny vaječníků u člověka, rakoviny prsu a maligního melanomu, stejně jako rakoviny plic, trávicího traktu, páteře, hlavy, krku a leukemie.



(I)

Deriváty 7-deoxytaxolu, jejich antineoplastické použití a farmaceutické kompozice, které je obsahují

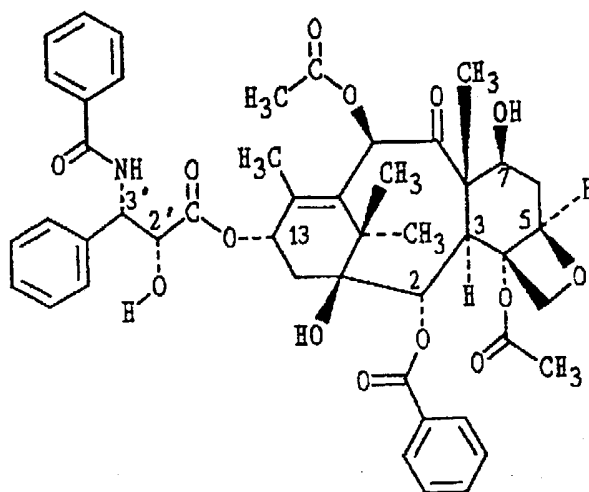
5 Oblast techniky

Vynález se týká derivátů 7-deoxytaxolu, jejich antineoplastického použití a farmaceutických kompozic, které je obsahují.

10

Dosavadní stav techniky

Taxol je člen taxanové skupiny diterpenů, které mají strukturu uvedenou níže.



(T).

15 Systém číslování ukázaný pro taxol je podle doporučení IUPAC (IUPAC, Komise pro nomenklaturu organické chemie, 1978). Chemie silného protirakovinného diterpenoidu taxolu a jeho analogů je referována s důrazem na izolaci a analýzu, strukturní modifikace, částečnou syntézu a vztahy mezi strukturou a aktivitou Davidem G. I. Kingstonem, The Chemistry of Taxol, Pharmac. Ther., 52, str. 1–34, (1991).

20

Klinickou farmakologii taxolu shrnuli Eric K. Rowinski a Ross C. Donehower, The Clinical Pharmacology and Use of Antimicrotubule Agents in Cancer Chemotherapeutics, Pharmac. Ther., 52, str. 35–84, (1991). Klinické a předklinické studie taxolu referují William J. Slichenmyer a Daniel D. Von Hoff, Taxol: A New and Effective Anti-cancer Drug, Anti-Cancer Drugs, 2, 519–530, (1991).

25

Taxol a jeho analogy jsou předmětem různých patentů včetně například patentů US čísel 4 814 470, 4 857 653; 4 942 184; 4 924 011; 4 924 012, 4 960 790, 5 015 744, 5 157 049; 5 059 699; 5 136 060; 4 876 399; 5 227 400, jakož i PCT publikace číslo WO 92/09589, evropských patentových přihlášek 90305845.1 (publikace číslo A2 0400971), 90312366.9 (publikace číslo A1 0 428 376), 89400935.6 (publikace číslo A1 0 366841) a 90402333.0 (publikace číslo 0 414 610 A1), 87401669.4 (A1 0 253 739), 92308608.6 (A1 0 534708), 92308609.4 (A1 534709) and PCT publikací čísel WO 91/17977, WO 91/17976, WO 91/13066, WO 91/13053.

35

Různé procesy pro preparaci taxolu (a jeho meziproduktů a analogů) jsou popsány v Tetrahedron Letters, 1992, 33, 5185; J. Org. Chem., 1991, 56, 1681 a J. Org. Chem., 1991, 56, 5114.

- Chen a al., Serendipitous Synthesis of a Cyclopropane-Containing Taxol Analog via Anchimeric Participation of an Unactivated Angular Methyl Group, Advance ACS Abstracts, Díl. 1, č. 2., 15. červenec 1993, uvedli že reakce derivátu 7-epi taxolu s DAST v dichlormethanu vedla k neočekávané participaci C-19 methylové skupiny a jasné formaci cyklopropanového kruhu. Viz také J. Org. Chem., 1993, 58, 4520 (13. srpen 1993).
- 10 Patent US 5 248 796 (udělený 28. září 1993) se týká derivátů 10-desacetoxy-11,12-dihydro-taxol-10,12(18)-dienu a přípravy 10-desacetoxytaxolu.

Konvence pro vzorce a definice proměnných

- 15 Chemické vzorce představující různé sloučeniny nebo části molekul v popisu a nárocích mohou obsahovat proměnné substituenty mimo výslovně definované strukturní rysy. Tyto proměnné substituenty jsou identifikovány písmenem nebo písmenem následovaným číselným dolním indexem, například „Z_i“ nebo „R_i“, kde „i“ je celé číslo. Tyto proměnné substituenty jsou buď monovalentní, nebo bivalentní, to znamená, že představují skupinu připojenou ke vzorci jednou či dvěma chemickými vazbami. Například skupina Z_i by představovala bivalentní proměnnou, pokud by byla připojena ke vzorci CH₃-C(=Z_i)H. Skupiny R_i a R_j by představovaly monovalentní proměnné substituenty, pokud by byly připojeny ke vzorci CH₃-CH₂-C(R_i)(R_j)H. Když se chemické vzorce píší lineárním způsobem, jako ty shora, proměnné substituenty uzavřené v závorkách jsou vázány na atom bezprostředně vlevo od proměnného substituentu uzavřeného v závorkách. Když jsou dva či více proměnné substituenty uzavřené v závorkách, každý z následovaných proměnných substituentů je vázán na atom bezprostředně vlevo, který není uzavřen v závorkách. Tedy ve vzorci shora jsou oba R_i a R_j vázány na předcházející uhlíkový atom. Tedy pro jakoukoliv molekulu s určeným systémem číslování uhlíkových atomů, jako je taxol, tyto uhlíkové atomy jsou označeny jako C_i, kde „i“ je celé číslo. Například C₆ představuje polohu 6 či číslo uhlíkového atomu v jádře, jak je tradičně označován odborníky.

- Chemické vzorce nebo jejich části psané lineárním způsobem představují atomy v lineárním řetězci. Symbol „-“, obecně znamená vazbu mezi dvěma atomy řetězce. Tedy CH₃-O-CH₂-CH-(R_i)-CH₃ představuje sloučeninu 2-substituovaný-1-methoxypropan. Podobně symbol „=“ znamená dvojnou vazbu, například CH=C(R_i)-O-CH₃ a symbol „≡“ znamená trojnou vazbu, například HC≡C-CH(R_i)-CH₂-CH₃. Karbonylové skupiny jsou představovány jedním ze dvou způsobů: -CO- nebo -C(=O)-, přičemž se dává přednost prvnímu pro jeho jednoduchost.

- Chemické vzorce cyklických (kruh) sloučenin nebo jejich molekulárních částí lze představit lineárním způsobem. Tak sloučenina 4-chlor-2-methylpyridin může být představena lineárním způsobem pomocí N*=C(CH₃)-CH=CCl-CH=C*H, kde uhlíkové atomy označené hvězdičkou (*) jsou spolu spojeny, což vede ke kruhu. Podobně lze cyklický molekulární fragment 4-(ethyl)-1-piperazinyll představit jako -N*-(CH₂)₂-N(C₂H₅)-CH₂-C*H₂. Stejně lze 2-furyl představit jako -C*-O-CH=CH-C*H= a 2-thienyl lze představit jako -C*-S-CH=CH-C*H=.

- 45 Pevná cyklická (kruhová) struktura pro kteroukoliv sloučeninu zde definuje orientaci vzhledem k rovině kruhu pro substituenty připojené ke každému uhlíkovému atomu pevné cyklické struktury. U nasycených sloučenin, které mají dva substituenty připojené ke každému uhlíkovému atomu, který je částí cyklického systému, -C(X₁)(X₂)- dva substituenty mohou být buď v axiální, nebo ekvatoriální poloze ke kruhu a mohou se měnit mezi axiální nebo ekvatoriální polohou. Avšak poloha obou substituentů vzhledem ke kruhu a vzájemně zůstává pevná. Zatím co oba substituenty časem mohou ležet v rovině kruhu (ekvatoriálně) spíše než nad nebo pod rovinou (axiálně), jeden substituent je vždy nad druhým. V chemických strukturních vzorcích představujících takové sloučeniny (X₁) substituent, který je „pod“ jiným (X₂) substituentem bude označen jako v alfa (α) konfiguraci a je identifikován zlomenou, čárkovanou

nebo tečkovanou čarou k uhlíkovému atomu, například symbolem „---“ nebo „...“. Odpovídající substituent (X_2), který je „nad“ jiným (X_1) je identifikován jako v beta (β) konfiguraci a označen nepřetržitou čarou k uhlíkovému atomu.

- 5 Když proměnný substituent je bivalentní, valence mohou být vzaty společně či odděleně či současně při definici proměnné. Například proměnná R_i připojena k uhlíkovému atomu jako $-C(=R_i)-$ by mohla být bivalentní jako oxo nebo keto (tedy tvořit karbonylovou skupinu $(-CO-)$ nebo jako dva separátně připojené monovalentní proměnné substituenty $\alpha-R_{i-j}$ a $\beta-R_{i-k}$. Když je definována bivalentní proměnná R_i jako sestávající ze dvou monovalentních proměnných substituentů, konvence používaná k definování bivalentní proměnné má tvar „ $\alpha-R_{i-j}:\beta-R_{i-k}$ “
 10 nebo nějakou jeho varianci. V takovém případě oba $\alpha-R_{i-j}$ i $\beta-R_{i-k}$ jsou připojeny k uhlíkovému atomu, aby daly $-C(\alpha-R_{i-j})(\beta-R_{i-k})-$. Když například bivalentní proměnná R_6 , $-C(=R_6)-$ je definována jako sestávající ze dvou monovalentních proměnných substituentů, dva monovalentní proměnné substituenty jsou $\alpha-R_{6-1}:\beta-R_{6-2}, \dots, \alpha-R_{6-9}:\beta-R_{6-10}$ atd., což dává $-C(\alpha-R_{6-1})(\beta-R_{6-2}), \dots, -C(\alpha-R_{6-9})(\beta-R_{6-10})-$, atd. Podobně pro bivalentní proměnnou R_{11} , $-C(=R_{11})-$ jsou dva monovalentní proměnné substituenty $\alpha-R_{11-1}:\beta-R_{11-2}$. Pro cyklický substituent, u něhož zvláštní α a β orientace neexistuje (například v důsledku přítomnosti dvojné vazby uhlíkového atomu v kruhu) a pro substituenty vázané k uhlíkovému atomu, který není částí kruhu, se také používá shora uvedené konvence, avšak α a β označení se vynechává.

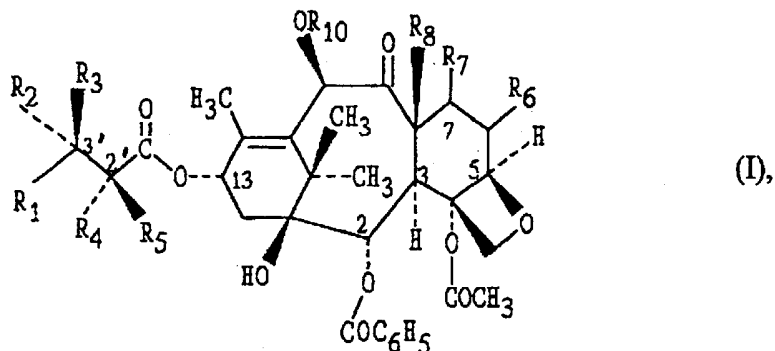
- 20 Stejně jako bivalentní proměnné mohou být definovány jako dva monovalentní proměnné substituenty, dva separátní monovalentní proměnné substituenty mohou být definovány jako dohromady tvořící bivalentní proměnnou. Například ve vzorci $-C_1(R_i)H-C_2(R_j)H-$ (C_1 a C_2 definují libovolně první a druhý uhlíkový atom) R_i a R_j mohou být definovány jako dohromady tvořící (1) druhou vazbu mezi C_1 a C_2 nebo (2) bivalentní skupinu, jako je oxa $(-O-)$ a vzorec tedy popisuje epoxid. Když R_i a R_j jsou vzaty dohromady, aby vznikla složitější skupina, jako je skupina $-X-Y-$, její orientace je taková, že C_1 ve shora uvedeném vzorci je vzácné k X a C_2 je vázané k Y . Tedy podle konvence výraz „... R_i a R_j vzaty dohromady, aby vznikl $-CH_2-CH_2-O-CO-\dots$ “ znamená lakton, ve kterém karbonyl je vázán k C_2 . Když je však psáno
 25 „... R_i a R_j vzaty dohromady, aby vznikl $-O-CO-CH_2-CH_2-\dots$ “ konvence znamená lakton, ve kterém karbonyl je vázán k C_1 .

- Počet uhlíkových atomů v proměnných substituentech je naznačen jedním nebo dvěma způsoby. Prvá metoda používá předponu k celému jménu proměnné, jako „ C_1-C_4 “, kde jak „1“ tak „4“
 35 jsou celá čísla představující minimální a maximální číslo uhlíkových atomů v proměnné. Předpona je oddělena od proměnné volným místem. Například „ C_1-C_4 alkyl“ představuje alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy (včetně jejich izomerních forem pokud není výslovně uveden opak). Kdekoli se uvádí tato jediná předpona, předpona ukazuje celkový obsah uhlíkových atomů v definované proměnné. Tak C_2-C_4 alkoxykarbonyl znamená skupinu $CH_3-(CH_2)_n-O-CO-$ kde n je nula, jedna nebo dvě. Podle druhé metody se uvádí obsah uhlíkových atomů v definici pouze pro každou část a je označen odděleně zahrnutím termínu „ C_i-C_j “ do závorek a jejím uvedením bezprostředně (bez volného místa) před část definice, která se definuje. Podle této volitelné konvence (C_1-C_3) alkoxykarbonyl znamená totéž co C_2-C_4 alkoxykarbonyl, protože „ C_1-C_3 “ se týká pouze obsahu uhlíkových atomů v alkoxylové skupině. Podobně definice C_2-C_6 alkoxyalkyl a (C_1-C_3) alkoxy (C_1-C_3) alkyl obě definují alkoxyalkyly obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, obě
 45 definice se liší v tom, že první dovoluje, aby samotné alkoxy nebo alkylové části měly 4 nebo 5 uhlíkových atomů, zatím co druhá definice omezuje obě skupiny pouze na 3 uhlíkové atomy.

- Když nároky obsahují složitější komplexní (cyklický) substituent na konci fráze jmenující/-
 50 označující daný substituent bude označení v (závorkách), které bude odpovídat stejnému jménu/označení v jednom ze schémat, což také ujasní chemický strukturní vzorec daného substituentu.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje deriváty 7-deoxytaxolu obecného vzorce I:



5 kde R_1 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří

- CH_3 ;
- C_6H_5 nebo fenyl substituovaný 1, 2 nebo 3 skupinami vybranými z C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy, atom halogenu, C_1 - C_3 alkylthio, trifluormethyl, C_2 - C_6 dialkylamin, hydroxy nebo nitro;
- 2-furyl, 2-thienyl, 1-naftyl, 2-naftyl nebo 3,4-methylenedioxyfenyl;

15 R_2 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří $-\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1$ - C_{10} alkyl, s výhodou $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_4$ - C_6 alkyl, $-\text{NHC}(\text{O})$ fenyl, $-\text{NHC}(\text{O})$ fenyl substituovaný 1, 2 nebo 3 skupinami vybranými z C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy, atom halogenu, C_1 - C_3 alkylthio, trifluormethyl, C_2 - C_6 dialkylamin, hydroxy nebo nitro, dále R_2 znamená $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{fenyl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2$ -4-methylfenyl, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$,
 20 $-\text{NHC}(\text{O})$ -4-(SO_3H)fenyl, $-\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})$ -1-adamantyl, $-\text{NHC}(\text{O})$ -3-tetrahydrofuranlyl, $-\text{NHC}(\text{O})$ -4-tetrahydropyranlyl, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_1$ - C_{10} -alkyl, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_1$ - C_{10} alkyl, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHfenyl}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHfenyl}$ substituovaný 1, 2 nebo 3 skupinami vybranými z C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy, atom halogenu, C_1 - C_3 alkylthio, trifluormethyl, C_2 - C_6 dialkylamin nebo nitro, dále R_2 znamená $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_3$ - C_8 cycloalkyl, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, ftalimido, $-\text{NHC}(\text{O})$ -(1-fenyl)-1-cyklopentyl, $-\text{NHC}(\text{O})$ -(1-methyl)-1-cyklohexyl, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ nebo $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$;

30 R_3 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří $-\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})$ fenyl nebo $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, s výhradou, že jeden z R_2 a R_3 je vždy $-\text{H}$, ale R_2 a R_3 nejsou oba $-\text{H}$,

R_4 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří $-\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{Cl})_3$, $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ HCOO^- , $-\text{NHC}(\text{O})$ fenyl, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ a jeho farmaceuticky přijatelné soli, $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ a jeho farmaceuticky přijatelné soli a $-\text{OC}(\text{O})\text{Z}-\text{C}(\text{O})\text{R}$, kde Z je ethylen $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, propylen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, 1,2-cyklohexan nebo 1,2-fenylen, R' je $-\text{OH}$, $-\text{OHbáze}$, $-\text{NR}'_2\text{R}'_3$, $-\text{OR}'_3$, $-\text{SR}'_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}'_4\text{R}'_5$, kde R'_2 je $-\text{H}$ nebo $-\text{CH}_3$, kde R'_3 je $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}'_6\text{R}'_7$ nebo $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}'_6\text{R}'_7\text{R}'_8\text{X}^-$, kde n je 1 až 3, R'_4 je $-\text{H}$ nebo C_1 - C_4 alkyl, R'_5 je $-\text{H}$, C_1 - C_4 alkyl, benzyl, hydroxyethyl, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ nebo dimethylaminoethyl, R'_6 a R'_7 jsou $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, benzyl nebo R'_6 a R'_7 spolu s dusíkovým atomem z $\text{NR}'_6\text{R}'_7$ tvoří skupinu pyrrolidino, piperidino, morfolino nebo N-methylpiperazino, R'_8 je $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ nebo benzyl, X^- je atom halogenu a báze je NH_3 , $(\text{HOC}_2\text{H}_4)_3\text{N}$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_4)_2\text{NH}$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$, N-methylglutamin, NaOH nebo

KOH, nebo R_4 je $R-OC(O)(CH_2)_nNR_2''R_3''$, kde n je 1 až 3, R_2'' je $-H$ nebo C_1-C_3 alkyl a R_3'' je $-H$ nebo C_1-C_3 alkyl, dále $-OC(O)CH(R'')NH_2$, kde R'' je vybrán ze skupiny, kterou tvoří $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2$ fenyl, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, zbytek aminokyseliny prolinu, $-OC(O)CH=CH_2$, $-C(O)-CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2SO_3^- Y^+$, $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2SO_3^- Y^+$, kde Y^+ je Na^+ nebo $N^+(butyl)_4$ a dále $-OC(O)CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_2COH$,

R_5 je $-H$ nebo $-OH$, s výhradou, že když R_5 je $-OH$, R_4 je $-H$, a s další výhradou, že když R_5 je $-H$, R_4 je jiné než $-H$,

R_6 je $-H$; $-H$, R_7 je buď $\alpha R_{71}:\beta R_{72}$ a pak jeden z R_{71} a R_{72} je $-H$ a druhý z R_{71} a R_{72} je $-X$, X je halogen a R_8 je $-CH_3$, nebo

R_7 je $\alpha H:\beta R_{74}$, kde R_{74} a R_8 vzaty spolu tvoří cyklopropanový kruh,

nebo R_7 je atom halogenu a R_8 je $-CH_3$,

a R_{10} je $-H$ nebo $-C(O)CH_3$;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, pokud sloučenina obecného vzorce 1 obsahuje buď kyselou, nebo bazickou funkční skupinu,

a dále s výhradou, že pokud R_2 je $-NH-CO$ -fenyl nebo $NH-CO-O-(C_1-C_{10}$ alkyl), R_3 je $-H$, R_4 je $-OH$ nebo $-OC(O)OCH_2CCl_3$, R_5 je H a R_7 je $\alpha-H:\beta-R_{74}$, kde R_{74} a R_8 tvoří společně cyklopropylovou skupinu, pak R_1 je CH_3 .

Deriváty 7-deoxy-taxolu podle vynálezu obecného vzorce I s výhodou obsahují substituenty, kde R_2 je $-NHC(O)$ fenyl, R_4 je hydroxy, R_3 a R_5 jsou $-H$ a R_1 je fenyl nebo substituovaný fenyl, jak je definováno výše. Dále jsou výhodné deriváty 7-deoxy-taxolu podle vynálezu obecného vzorce I, kde R_2 je $-NHC(O)OC-(CH_3)_3$, R_1 je fenyl nebo substituovaný fenyl, jak je definováno výše, R_4 je hydroxy a R_3 a R_5 jsou $-H$.

K výhodným derivátům 7-deoxy-taxolu podle vynálezu obecného vzorce I dále patří ty, kde vždy R_7 je $\alpha R_{71}:\beta R_{72}$, kde jeden z R_{71} a R_{72} je $-H$ a druhý z R_{71} a R_{72} je $-X$, X je halogen a R_8 je $-CH_3$. K takovýmto derivátům patří například 7-deoxy-7 α -fluortaxol, 7-deoxy-7 β -fluortaxol, 2'-((2,2,2-trichlorethyl)oxy)karbonyl)-7-deoxy-7 α -fluortaxol a 2'-((2,2,2-trichlorethyl)oxy)karbonyl)-7-deoxy-7 β -fluortaxol.

Další výhodné deriváty 7-deoxy-taxolu podle vynálezu obecného vzorce I mají vždy R_{74} a R_8 , které spolu tvoří cyklopropanový kruh.

Deriváty 7-deoxy-taxolu podle vynálezu jsou s výhodou vybrány ze skupiny, kterou tvoří

7-deoxy-7-fluortaxol;

2'-(((2,2,2-trichlorethyl)oxy)karbonyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;

2'-sukcinyl-7-deoxy-7-fluortaxol;

mravenčan 2'-(β -alanyl)-7-deoxy-7-fluortaxolu,

2'-glutaryl-7-deoxy-7-fluortaxol;

2'-[$-C(O)(CH_2)_3C(O)NH(CH_2)_3N(CH_3)_2$]-7-deoxy-7-fluortaxol;

- 2'-(beta-sulfopropionyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(2-sulfoethylamido)sukciny-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 5 2'-(3-sulfopropylamido)sukciny-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(N,N-diethylaminopropionyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 10 2'-(N,N-dimethylglycyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(glycyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-alanyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 15 2'-(L-leucyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-izoleucyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 20 2'-(L-valyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-fenylalanyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-prolyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 25 2'-(L-lysyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-glutamyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 30 2'-(L-arginyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- N-debenzoyl-N-tetrahydropyran-4-yloxykarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-(pivaloyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 35 N-debenzoyl-N-n-hexylaminokarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-t-butylaminokarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 40 7-deoxy-7alfa-fluortaxol,
- 7-deoxy-7beta-fluortaxol,
- 2'-(((2,2,2-trichlorethyl)oxy)karbonyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol,
- 45 2'-(((2,2,2-trichlorethyl)oxy)karbonyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol,
- 2'-sukciny-7-deoxy-7alfa-fluortaxol,
- 50 mravenčan 2'-(beta-alanyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxolu,
- 2'-glutaryl-7-deoxy-77alfa-fluortaxol;

- 2'-[C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 2'-(beta-sulfopropionyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 5 2'-(2-sulfoethylamido)sukciny-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 2'-(3-sulfopropylamido)sukciny-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 2'-(N,N-diethylaminopropionyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 10 2'-(N,N-dimethylglycyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 2'-(glycyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 15 2'-(L-alanyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 2'-(L-leucyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 2'-(L-izoleucyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 20 2'-(L-valyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 2'-(L-fenylalanyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 25 2'-(L-prolyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 2'-(L-lysyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 2'-(L-glutamyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 30 2'-(L-arginyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
- 2'-sukciny-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 35 mravenčan 2'-(beta-alanyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxolu,
- 2'-glutaryl-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 2'-[C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 40 2'-(beta-sulfopropionyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 2'-(2-sulfoethylamido)sukciny-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 45 2'-(3-sulfopropylamido)sukciny-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 2'-(N,N-diethylaminopropionyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 2'-(N,N-dimethylglycyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 50 2'-(glycyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 2'-(L-alanyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;

- 2'-(L-leucyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 2'-(L-izoleucyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 5 2'-(L-valyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 2'-(L-fenylalanyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 10 2'-(L-prolyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 2'-(L-lysyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 2'-(L-glutamyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 15 2'-(L-arginyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
- 7-deoxy-7beta,8beta-methano-taxol,
- 20 2'-sukcinył-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- mravenčan 2'-(alanyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxolu,
- 2'-glutaryl-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 25 2'-[C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 2'-(beta-sulfopropionyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 30 2'-(2-sulfoethylamido)sukcinył-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 2'-(3-sulfopropylamido)sukcinył-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 2'-(N,N-diethylaminopropionyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 35 2'-(N,N-dimethylglycyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 2'-(glycyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 40 2'-(L-alanyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 2'-(L-leucyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 2'-(L-izoleucyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 45 2'-(L-valyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 2'-(L-fenylalanyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 50 2'-(L-prolyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 2'-(L-lysyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;

- 2'-(L-glutamyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 2'-(L-arginył)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 5 N-debenzoyl-N-tetrahydrofuran-3-yloxykarbonyl-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
N-debenzoyl-N-(1-adamantoyl)-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
N-debenzoyl-N-fenylaminokarbonyl-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- 10 N-debenzoyl-N-(t-butyl)aminokarbonyl-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
N-debenzoyl-N-tetrahydrofuran-3-yloxykarbonyl-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- 15 N-debenzoyl-N-(1-adamantoyl)-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
N-debenzoyl-N-fenylaminokarbonyl-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
N-debenzoyl-N-(t-butyl)aminokarbonyl-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- 20 N-debenzoyl-N-((1-methyl)-1-cyklohexanoyl)-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
N-debenzoyl-N-((1-fenyl)-1-cyklopentanoyl)-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- 25 N-debenzoyl-N-ftalimido-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
N-debenzoyl-N-t-butylaminothiokarbonyl-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
N-debenzoyl-(2-chlor-1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl-4-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 30 N-debenzoyl-N-tetrahydropyran-4-yloxykarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
N-debenzoyl-N-pivaloyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 35 N-debenzoyl-N-n-hexylaminokarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
N-debenzoyl-N-t-butylaminokarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
N-debenzoyl-N-((1-methyl)-1-cyklohexyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 40 N-debenzoyl-N-((1-fenyl)-1-cyklopentanoyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
N-debenzoyl-N-ftalimido-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 45 N-debenzoyl-N-t-butylaminothiokarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
N-debenzoyl-N-t-amyloxykarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
N-debenzoyl-N-neopentyloxykarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 50 N-debenzoyl-N-(2-chlor-1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
N-debenzoyl-N-(3-methyl-3-pentyl)oxykarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 55 N-debenzoyl-N-t-butylaminokarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,

- N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 5 N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-methoxybenzoyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 10 N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 15 N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-chlorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 20 N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 25 N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 30 N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-chlorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 35 N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 40 N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-chlorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 45 N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 50 N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

- N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 5 N-debenzoyl-N-(4-methoxybenzoyl)-3-desfenyl-3-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 3'-desfenyl-3'-(2-furyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 3'-desfenyl-3'-(2-thienyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 10 3'-desfenyl-3'-(1-naftyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 3'-desfenyl-3'-(2-naftyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 15 3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 3'-desfenyl-3'-(4-bromfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 20 3'-desfenyl-3'-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 3'-desfenyl-3'-(3,4-dimethoxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 25 3'-desfenyl-3'-(4-nitrofenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 30 N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 35 N-debenzoyl-N-(4-methoxybenzoyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 40 N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-chlorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 45 N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-fluortaxol,
- 50 N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,

- N-debenzoyl-N-(4-chlorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 5 N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 N-debenzoyl-N-(4-chlorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 10 N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 15 N-debenzoyl-N-(4-methoxybenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 N-debenzoyl-N-(t-butyl)aminokarbonyl-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol nebo
 N-debenzoyl-N-(t-butyl)aminokarbonyl-7-deoxy-7-fluor-taxol.

20 Mezi výhodné deriváty 7-deoxy-taxolu podle vynálezu obecného vzorce I také patří sloučeniny, kde R_2 je $-NHC(O)NH-C(CH_3)_3$, R_4 je hydroxy, R_3 a R_5 jsou $-H$, a R_1 je fenyl nebo substituovaný fenyl, jak je definováno výše.

25 Farmaceutická kompozice podle vynálezu obsahuje množství účinné proti rakovině alespoň jednoho derivátu 7-deoxy-taxolu obecného vzorce I, jak je definován výše.

Sloučeniny podle vynálezu se připraví způsoby ukázanými ve schématech A, A', B a C.

- 30 Počátečním bodem způsobu ukázaného ve schématu A je taxol nebo derivát analogu taxolu A-1. Reakce sloučeniny A-1 s reagentem, jako je diethylaminosulfurtrifluorid (DAST), dimethylaminosulfurtrifluorid (methylDAST), bis(dimethylamino)sulfurdifluorid, nebo bis-(diethylamino)sulfurdifluorid nebo (diethylamino)(dimethylamino)sulfurdifluorid dá 7-deoxy-7 β ,8 β -methano analog A'-2 (schéma A-II) jakož i 7-deoxy-7-fluor analog A''-2 (schéma A-III).
 35 Preferovaným způsobem pro tuto konverzi je s DASTem nebo s methylDASTem. Reakce s DASTem nebo s methylDASTem se provádí v aprotickém rozpouštědle, jako je dichlormethan (CH_2Cl_2), chloroform ($CHCl_3$), fluortrichlormethan (Freon 11[®]), ethylenglykol, dimethylethér (glyme), 2-methoxyethylthér (diglyme), pyridin, uhlovodíky, jako je pentan, hexan nebo izooktan, tetrahydrofuran (THF), benzen, toluen, xylén, výhodným rozpouštědlem je dichlormethan. Reakci lze provádět v rozmezí teplot od $-110^\circ C$ do $100^\circ C$ či výše. Obecně reakce začíná za podmínek nízkých teplot, například $-78^\circ C$ a pak se nechá ohřát na vyšší teplotu například $25^\circ C$. Reakce se ukončí vodou, surový produkt se izoluje standardními extrakčními metodami a čistí se standardními chromatografickými metodami a/nebo krystalizací. (Když R_4 je $-C(O)OCH_2C(Cl)_3$, reakce A'-2 (schéma A-II) aktivovaným zinkem v roztoku methanol-
 40 kyselina octová poslouží k odstranění ochranné skupiny a dá žádaný 7-deoxy-7 β ,8 β -methanotaxol nebo 7-deoxy-7 β ,8 β -methano analog taxolu A'-3 (schéma A-II). Když R_4 je $-C(O)OCH_2C(Cl)_3$, reakce A''-2 (schéma A-III) s aktivovaným zinkem v roztoku methanol-kyselina octová poslouží k odstranění ochranné skupiny a dá žádaný 7-deoxy-7-fluortaxol nebo 7-deoxy-7-fluor analog taxolu A''-3 (schéma A-III). Metodologie připojování různých ochranných skupin a jejich odstranění se najdou v T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vyd., Wiley, New York, 1991, 10-104.
 50

Sloučeniny podle tohoto vynálezu vzorce I, lze připravit novým vylepšeným způsobem, jak je ukázaný ve schématech A', B a C. Přípravu esterů kyseliny 3-azido-2-hydroxykarboxylové lze

provést, jak je popsáno v literatuře (viz J-N. Denis, A. Correa, A. E. Greene, J. Org. Chem., 55, 1957 (1990)). Tyto materiály se snadno hydrogenují na volné aminy 2, i když literatura se úmyslně vyhýbá tomuto meziprojektu před redukcí azid. Amin 2 je dostatečně stabilní, takže nevzniká žádný problém s jeho izolací a přímým použitím pro přípravu N-acylovaných volných hydroxy sloučenin 3. Sloučeniny 3 lze použít ochranu hydroxy skupiny, hydrolyzu esteru na kyselinu a kondenzaci přímo s derivátem baccatinu III nebo po konverzi na oxazinon (evropský patent 0 428 376 A1, US 436235). Tyto postupy jsou zřetelně horší, protože vyžadují velký přebytek acylačního činidla a obecně neprobíhají nad výtěžek 60 %. Byly rovněž popsány způsoby používající β -laktam jako meziprojekt, ale i ty vyžadují velký přebytek reagentu nebo zavedení velmi silných bází, jako LDA, což jejich provedení dělá mnohem nesnadnější a nevhodné pro jisté analogy (I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, G. I. George, L. R. Jayasinghe, J. Org. Chem., 56, 1681 (1991), EP 0 400 971 A2). Velmi účinný způsob kondenzace vyžadujícím konverzi derivátu hydroxyaminu 3 na oxazolidin s 2 nevodíkovými substituenty v poloze 2 byl popsán A. Commercon, D. Bézard, F. Bernard, J. D. Bourzat, Tetrahedron Lett., 33, 5185 (1992) a patent WO 92/09589. Kondenzace probíhá za velmi vysokého výtěžku, avšak odstranění ochranné skupiny vyžaduje dostatečně silnou kyselinu, takže citlivé analogy taxolu se zničí za podmínek odstranění ochrany. Modifikovali jsme a zlepšili tento způsob tvorbou oxazolidinů 5 nikoliv s ketonem, jak je použili shora uvedení pracovníci, ale s benzaldehydem 4 bohatým na elektrony. Oxazolidiny odvozené od benzaldehydu 4 vznikají jako směs diastereomerů, avšak ty se v některých případech oddělily a diastereomery se ukázaly stejně užitečné při provedení syntézy. Oxazolidiny 5 se snadno hydrolyzují na soli 6 a kyseliny 7. Kyseliny jsou labilní a musí se použít krátce po přípravě. Oba oxazolidinové izomery jsou stejně účinné při kondenzačních reakcích s chráněným baccatinem 8 a dávají ve výtečném výtěžku oxazolidinem chráněné analogy taxolu 9. Ještě důležitější je, že oba oxazolidinové izomery z těchto benzaldehydů bohatých na elektrony se snadno hydrolyzují za velmi mírných podmínek, což dovolu je odstranění ochrany bez způsobení nežádoucích transformací vysoce citlivých analogů taxolu, jako je 10, který je předmětem tohoto vynálezu. Existují odkazy na použití aldehydů bohatých na elektrony pro ochranu 1,2-diolů, jako jsou dioxolany, ale žádný dřívější odkaz na použití takových aldehydů pro ochranu 2-hydroxy chráněných aminů. Odstranění ochrany lze provádět tak, že jak oxazolidin, tak 7 chráněný hydroxyl z 9 se odstraní současně, nebo se oba mohou odstranit nezávisle. Navíc je popsáno odstranění ochrany vybraných uretanových analogů 10 na volné aminy 11 (schéma B). Ty se pak převedou na různé acylované analogy aminu 10.

Konverze azidu 1 na amin 2 se provádí redukcí, jak je v oboru známo. Tedy reakci lze provádět hydrogenací v přítomnosti hydrogenačních katalyzátorů, jako je paládium, platina, rhodium nebo ruthenium. Alternativně lze azid redukovat pomocí fosfinu, jako je trifenyl nebo tributylfosfin, nebo kyselinou, jako je chlorovodíková, sírová, trifluoroctová či bromovodíková, v přítomnosti kovu, jako je zinek, železo nebo cín. Tyto reakce lze provádět v rozpouštědle, jako je ethanol, methanol, ethylacetát, methyl t-butylether, tetrahydrofuran a podobně. Konverze aminu 2 na acylovaný derivát 3 se provede reakcí aminu v pyridinu nebo nebazickém rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo tetrahydrofuran, obsahujícím terciární amin, jako je triethylamin nebo ethyldiizopropylamin, s acylačním činidlem. Pokud 3 je uretan, 2 reaguje s činidlem, jako je benzylchlormravenčan, 2,2,2-trichlorethyloxykarbonylchlorid, di-terc-butylkarbonát nebo jiné činidlo tvořící uretany, jak je v oboru známo. Pokud 3 je amid, 2 reaguje s acylačním činidlem, jako je acylhalid, acylanhydrid nebo jiné acylační činidlo, jak je v oboru známo. Pokud 3 je močovina nebo thiomčovina, 2 reaguje s činidlem, jako je alkyl či aryl izothiokyanát, nebo jiné činidlo tvořící močovinu nebo thiomčovinu, jak je v oboru známo.

Hydroxyamid či uretan 3 se převede na oxazolidin 5 reakcí s benzaldehydem bohatým na elektrony nebo jeho acetalem, jako je dimethyl či diethylacetal 4 a kyselého katalyzátoru, jako je kyselina p-toluensulfonová, pyridinium p-toluensulfonát nebo jiné kyselé katalyzátory známé v oboru, v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, toluen, dichlormethan, nebo jiné aprotické rozpouštědlo. Příklady benzaldehydů bohatých na elektrony zahrnují, ale nejsou na ně omezeny 2-, 3-, 4-methoxybenzaldehyd, 2,4-, 3,5-, 2,5-dimethoxybenzaldehyd, 2,4,6-trimethoxybenzal-

dehyd, 4-ethoxybenzaldehyd. Výhodným benzaldehydem je 2,4-dimethoxybenzaldehyd. Tvorba oxazolidinu se obecně provádí zahříváním na reflux, aby se oddestilovalo jak rozpouštědlo, tak odstranila uvolněná voda nebo alkohol. Ester 5 se hydrolyzuje na sůl 6 reakcí s alkalií nebo kvarterním hydroxidem aminu nebo alkalickým uhličitánem či jinou bází známou v oboru, v rozpouštědle, jako je voda, methanol, ethanol či jiné protické rozpouštědlo. Reakci lze provádět od -78°C do 100°C . Produkt 6 je stálý a lze jej izolovat odpařením rozpouštědla a skladovat jako pevnou látku, nebo lze použít reakci na okamžitou konverzi 6 na kyselinu 7 reakcí s kyselinou. Obecně 7 se získá reakcí vodného roztoku 6 v dělicí nálevce s dosti silnou kyselinou, jako je chlorovodíková, sírová, kyselý síran draselný a podobně a oddělením požadované kyseliny od organického rozpouštědla, jako je ethylacetát, dichlormethan, ether nebo jiné a odpařením rozpouštědla. Vzniklá kyselina 7 je dostatečně čistá a stálá pro další reakci, ale zpravidla není dostatečně stálá pro dlouhodobé skladování. Kyselina se kondenzuje dehydratačním činidlem s derivátem baccatinu 8, což dá ester 9. Nejpreferovanější pro tuto proceduru je karbodiimid, jako je dicyklohexylkarbodiimid, diizopropylkarbodiimid, di-p-tolylkarbodiimid, sůl ethyldimethylaminopropylkarbodiimidhydrochloridu a podobně a bazický katalyzátor, preferovaně 4-dimethylaminopyridin. Reakce se obecně provádí v aprotickém rozpouštědle, jako je toluen, benzen, tetrahydrofuran, dioxan nebo podobně při 25°C až 100°C . Lze použít jiné dehydratační procedury pro formaci 9, jako je konverze 7 na jeho smíšený ester kyselinou sulfonovou, jako s toluensulfonylchloridem nebo benzensulfonylchloridem, nebo tvorba halidu kyseliny ze sušeného 6 v přítomnosti oxalylchloridu, jak je známo pro karboxylové kyseliny citlivé na kyseliny. Oxazolidiny 9 lze zbavit ochrany tak, že chránicí oxazolidin a skupiny blokující hydroxyl v poloze 7 baccatinu se jednotlivě odstraní nebo se obě odstraní současně v závislosti na ochranné skupině v poloze 7 a reakčních podmínkách. Pokud je R_{14} skupina labilní na kyselinu, jako je silyl ether, hydrolyza oxazolidinu může probíhat za mírných kyselých podmínek a vede stejně dobře k odstranění ochrany polohy 7, což dá přímo 10MZ. Podmínky pro takové konverze zahrnují hydrolyzu octovou kyselinou, vodnou alkoholickou kyselinou 0,01 až 0,1 M při 0°C až 50°C . Alternativně lze ochranu v poloze 7 odstranit v druhém kroku, pokud kyselina není labilní. Například trichlorethoxykarbonylová skupina v poloze 7 by se mohla odstranit z 10MY (schéma B) redukcí, jak je v oboru známo, což dá 10MZ. V závislosti na charakteru ochranné skupiny na dusíku (například R_2 nebo R_3) 10MZ (schéma B) lze ochrannou skupinu odstranit, což dá 11Z. Například když R_2 je fenyl $\text{CH}_2\text{OC(O)NH}$, může se odstranit mírnou hydrogenolýzou. Podmínky pro takovou konverzi zahrnují redukci vodíkem nad kovovým katalyzátorem, jako je paládium, v rozpouštědle, jako je ethanol nebo ethylacetát, za pokojové teploty a tlaku od 0,10 do 0,30 MPa. Jiné způsoby jsou v oboru známy. Vzniklý amin 11Z se převede zpět na amid nebo uretan 10MZ (schéma B) acylačními postupy, jak bylo popsáno v 2 a 3. Produkt 10MZ lze chránit na 2'-hydroxylu, což dá 12MZ (schéma B). Například 2'-hydroxyl se může acylovat trichlorethoxykarbonylchloridem v pyridinu nebo jiných aromatických aminových rozpouštědlech, nebo nebazickém rozpouštědle, jako je toluen, dichlormethan nebo tetrahydrofuran, obsahujícím terciární aminovou bází. Reakce může probíhat při -50°C do 100°C . Jiné způsoby pro takové acylace jsou v oboru dobře známy.

Reakce taxolu, analogů taxolu 10MZ (R_{15} je acetát nebo jiná vhodná acylová skupina) baccatin III nebo analogů 8 baccatinu III (R_6 je acetát nebo jiná vhodná acylová skupina) s hydrazinem zahrnuje zvláště výhodný způsob přípravy 10-deacetylaxolu, analogů 10-deacetylaxolu (10MZ $R_{15} = \text{H}$), 10-deacetyl baccatinu III a analogů 10-deacyl baccatinu III (8, $R_6 = \text{H}$). Zatím co publikovaný způsob (G. Samaranayake aj., J. Org. Chem., 1991, 56, 5114) pro odstranění acylové skupiny z této polohy struktur taxolu a baccatinu, například bromid zinečnatý v methanolu dává řadu jiných produktů vedle žádané deacylace NO_2 produktu, reakce s hydrazinem dává téměř výhradně žádaný deacylační produkt. Reakci lze provádět za pokojové teploty v organickém rozpouštědle a obvykle vyžaduje krátkou dobu jen 15 minut nebo až 24 hodin, v závislosti na substrátu. Preferovaným rozpouštědlem pro reakci je 95% ethanol a výhodnou formou reagentu je 98% hydrazin.

Příklady provedení vynálezuPříprava 1: Příprava (2R,3S)- β -fenylizoserinmethylesteru (2)

Methylester (2R,3S)-3-azido-2-hydroxy-3-fenylpropionové kyseliny (1, 0,5 g) se hydrogenuje nad 10% paladiem na uhlíku (0,1g) v ethanolu za atmosférického tlaku 1 hodinu. Reakční směs se zfiltruje a odpaří, což dá žádaný amin.

Teplota tání: 106 až 108 °C.

NMR (CDCl₃, TMS) δ 2,1 (bs); 3,80 (s, 3H); 4,31 (m, 2H); 7,28–7,45 (m, 5H),

Příprava 2: Příprava methylesteru (4S,5R)-N-benzoyl-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (5Aa i 5Ab)

N-Benzoyl- β -fenylizoserinmethylester (3A, 0,5 g, 1,67 mmol) se rozpustí v suchém THF (10 ml) a benzenu (10 ml) a roztok reaguje s 2,4-dimethoxybenzaldehyddimethylacetalem (4, 0,420 g, 1,98 mmol) a pyridinium p-toluensulfonátem (12 mg). Roztok se zahřívá na reflux. Po 30 minutách se reakční směs ochladí na pokojovou teplotu a nechá stát přes noc. Pak se znovu zahřívá na pomalé oddestilování poloviny rozpouštědla během 1 hodiny. TLC ukazuje, že reakce v tomto bodě skončila. Reakční směs se koncentruje ve vakuu a zbytek se chromatografuje na 50 g silikagelu plněného v (5–95) methanol-toluenem. Kolona se eluuje (5–95) methanol-toluenem. Odebírají se frakce 12 ml. Produkt eluuje jako směs. Tedy frakce 5Aa i 5Ab se rekombinují a odpaří. Zbytek (0,90 g) se znovu chromatografuje na 100 g silikagelu. Kolona se eluuje ethylacetát-toluenem (500 ml 15–85 a 500 ml 20–80). Odebírají se frakce 20 ml a analyzují TLC. Frakce 5Aa i 5Ab se rekombinují a odpaří ve vakuu.

méně polární izomer 5Aa

směs méně polárního a více polárního izomeru 5Aa i 5Ab

více polární izomer 5Ab

Izomer 5Ab se rekrystaluje z ethylacetátu, což dá bílé krystaly (142 mg, teplota tání: 138 až 141 °C).

Data pro 5Aa

TLC: silikagel, 20% ethylacetát–80% toluen, R_f = 0,50.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 3,69 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,93 (d, 1H); 5,6 (brs, 1H); 6,28–6,37 (m, 2H); 6,90 (s, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,15–7,55 (m, 9).

Data pro 5Ab

TLC: silikagel, 20% ethylacetát–80% toluen, R_f = 0,41.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 3,62 (bs, 3H); 3,75 (brs, 6H); 4,65 (d, 1H); 5,68 (bs, 1H); 6,2–6,5 (m, 2H); 6,8–7,55 (m, 11H).

UV (ethanol): 229 (16,000), 277 (3,240), 281 sh (3,170).

Elementární analýza:

Vypočteno: C 69,79; H 5,63; N 3,13.

Nalezeno: C 69,91; H 5,61; N 2,93.

5

Příprava 3: Příprava draselné soli (4S,5R)-N-benzoyl-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny 6Ab

- 10 Methylester (4S,5R)-N-benzyl-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (příprava 2, 5Ab, 0,335 g, 0,79 mmol) se rozpustí v 9 ml methanolu. K roztoku se přidá voda (0,350 ml) a uhličitan draselný (0,155 g, 1,12 mmol). Po 5 hodinách míchání nezbude žádná pevná látka a TLC ukazuje, že zbylo velmi málo esteru. Rozpouštědlo se koncentruje ve vakuu a k oleji se přidá 10 ml vody. Roztok se lyofilizuje, což nechá 500 mg kyprého bílého prášku,
- 15 který obsahuje 375 mg draselné soli.

TLC: silikagel 60, 1:2 ethylacetát-hexan, R_f = počátek.

- 20 Příprava 4: Příprava 7-TES-baccatin III esteru 13-(4S,5R)-N-benzoyl-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (9AbA)

- Roztok draselné soli (4S,5R)-N-benzoyl-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (6Ab, příprava 3, 91,4 mg, asi 0,15 mmol) v ethylacetátu se promyje 5% vodným
- 25 NaHSO_4 . Ethylacetátový roztok se suší a odpaří, což zanechá odpovídající kyselinu 7Ab. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (0,8 ml) a toluenu (1,75 ml) a kombinuje s 7-triethylsilyl-baccatinem III (68 mg). Směs reaguje s 4-dimethylaminopyridinem (6,3 mg) a 1,3-dicyklohexylkarbodiimidem (34 mg). Reakční směs se zahřívá na 80 °C 90 minut, pak se ochladí, zfiltruje a chromatografuje na silikagelu směsí ethylacetát-hexan. Získal se 86% výtěžek spojeného produktu 9AbA.
- 30

- NMR (CDCl_3 , TMS) δ 0,58 (m, 6H); 0,90 (m); 1,73 (s, 3H); 1,87 (m, 1H); 2,03 (m, 3H); 2,17 (bs, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,23 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 3,78 (bs, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,85 (d, 1H); 4,13 (d, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,90 (m, 2H); 5,63 (bs, 1H); 5,68 (d, 1H); 6,25–6,48 (m, 3H);
- 35 6,50 (s, 1H); 6,86 (s, 1H); 7,09 (m, 1H); 7,15–7,65 (m, 13H); 8,05 (d, 2H).

Příprava 5: Příprava Taxolu (sloučenina 10AA)

- 40 7-TES-baccatin III ester (4S,5R)-N-benzoyl-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (9AbA) se zbaví ochrany mícháním v 0,1 M HCl v methanolu po 10 minut. Po zředění ethylacetátem, roztok se promyje 5% kyselým uhličitanem sodným, suší a odpaří. Produkt se čistí kolonovou chromatografií na silikagelu v aceton-hexanových směsích. Protonová a uhlíková NMR data jsou identická s přírodním taxolem.
- 45

Příprava 6: Příprava methyl esteru (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (5Ba i 5Bb)

- 50 N-Boc- β -fenylizoserinmethylester (3B, 0,5 g, 1,69 mmol) se rozpustí v suchém THF (10 ml) a toluenu (10 ml) a koncentruje do sucha, aby se odstranila jakákoliv krystalizační voda. Zbytek se rozpustí v suchém THF (10 ml) a roztok reaguje s 2,4-dimethoxybenzaldehyd-dimethylacetalem (4) (0,425 g, 2,0 mmol) a pyridinium p-toluensulfonátem (12 mg). Roztok se zahřívá na reflux. Po 30 minutách se reakční směs ochladí na pokojovou teplotu a nechá stát přes noc. Pak
- 55 se znovu zahřívá na reflux 3 hodiny. TLC ukazuje, že reakce v tomto bodě ještě neskončila.

Reakční směs se pak zahřívá na 85 °C, aby se oddestilovaly asi 2/3 THF. Přidá se čerstvý THF (10 ml) a acetal (200 mg) a reakční směs se refluxuje další 2 hodiny. TLC ukazuje, že reakce v tomto bodě skončila. Reakční směs se koncentruje ve vakuu a zbytek se chromatografuje na 100 g silikagelu plněného v (15–85) aceton–hexanu. Kolona se eluuje aceton–hexanem (500 ml 15–85 a 500 ml 20–80). Odebírají se frakce 20 ml. Žádané izomery produktu eluují jako směs. Frakce obsahující směs 5Ba i 5Bb se rekombinují a koncentrují ve vakuu, což nechá bílou pěnu. Pěna se znovu chromatografuje na 100 g silikagelu plněného v (10–90) ethylacetátu–toluen. Odebírají se frakce 20 ml a analyzují TLC. Tak se izoluje 34 mg méně polárního izomeru 5Ba, 187 mg směsi méně polárního a více polárního izomeru 5Ba i 5Bb a 500 mg více polárního izomeru 5Bb.

Izomer 5Bb se rekrystaluje z ethylacetátu–hexanu, což dá bílé krystaly (378 mg).

Směs izomerů také krystaluje z ethylacetátu–hexanu, což dá krystalický 5Bb (113 mg), podle TLC podobné čistoty jako matečné louhy z krystalizace izomeru 5Bb. Tyto krystaly a matečné louhy se tedy kombinují a rekrystalují z ethylacetátu–hexanu, což dá více čistého 5Bb (160 mg).

Data pro 5Ba:

TLC: silikagel 60, 10% ethylacetát– 90% toluen, $R_f = 0,44$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,26 (s, 9H); 3,80 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,86 (d, 1H); 5,24 (s, 1H); 6,40 (dd, 1H); 6,47 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,30–7,43 (m, 3H); 7,53 (d, 2H).

Data pro 5Bb:

TLC: silikagel 60, 10% ethylacetát– 90% toluen, $R_f = 0,38$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,10 (s, 9H); 3,52 (bd, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,54 (d, 1H); 5,43 (bs, 1H); 6,48 (s, 2H); 6,81 (bs, 1H); 7,13 (bs, 1H); 7,30–7,48 (m, 5H).

UV (ethanol): 233 (10,600), 260 sh (1010), 277 (2840), 281 sh (2680).

Elementární analýza:

Vypočteno: C 65,00; H 6,59; N 3,16.

Nalezeno: C 64,86; H 6,42; N 3,24.

Příprava 7: Příprava draselné soli (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (6Ba) a její volné kyseliny 7Ba

Methylester (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (příprava 6, 5Ba, 0,100 g, 0,23 mmol) se míchá za pokojové teploty pod dusíkem v 3 ml methanolu. K roztoku se přidá voda (0,1 ml) a uhličitán draselný (0,043 g, 0,31 mmol). Po 1 hodině TLC ukazuje, že nezbyl žádný výchozí materiál. Nechá se stát přes noc v mrazničce. Příští ráno se rozpouštědlo odpaří, což dá draselnou sůl (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny 6Ba. Zbytek se dělí mezi dichlormethan a vodu obsahující 0,9 ml 1 N HCl. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří se. To zanechá (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylovou kyselinu (7Ba) jako bílou pevnou látku.

TLC: silikagel 60, 20% ethylacetát– 80% hexan, $R_f = 0,07$.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,26 (s, 9H); 3,76 (s, 6H); 4,77 (s, 1H); 5,34 (s, 1H); 6,33–6,45 (d, 2H); 6,60 (s, 1H); 7,07–7,16 (d, 1H); 7,24–7,40 (m, 3H); 7,42–7,54 (d, 2H).

5

Příprava 8: Příprava 7-TES-baccatin III esteru 13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (9BbA)

10

0,23 mM (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (příprava 7, 7Ba) se rozpustí v 1,5 ml dichlormethanu a 3 ml toluenu. K tomu se přidá 7-TES-baccatin III (0,106 g, 0,15 mmol, 8A), DMAP (11 mg, 0,09 mmol) a DCC (49 mg, 0,24 mmol). Reakční směs se míchá pod dusíkem a zahřívá na 75 °C 90 minut, pak se ochladí na pokojovou teplotu. Vzniklý močovinový pobočný produkt se odstraní filtrací a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na 20 g silikagelu. Eluuje se 30–70 aceton–hexanem. Odebírají se frakce 5 ml a analyzují TLC. Frakce 17–34, které obsahují žádaný produkt, se kombinují a odpaří.

15

7-TES-baccatin III ester 13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (9BbA) se získá jako bílá pevná látka.

20

TLC: silikagel 60, 30% ethylacetát– 70% hexan, R_f = 0,56.

Hmotnostní spektrum (FAB, m/z) 1112, 1012, 874, 328, 284, 115, 105, 87.

25

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 0,52–0,66 (m, 6H); 0,85–1,00 (m, 9H); 1,80–1,93 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,21–2,30 (m, 1H); 2,40–2,54 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,81 (d, 1H); 4,10 (d, 1H); 4,26 (d, 1H); 4,49 (m, 1H); 4,83–4,93 (m, 2H); 5,31 (d, 1H); 5,67 (d, 1H); 6,29 (t, 1H); 6,38–6,53 (m, 3H); 6,69 (s, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,29–7,65 (m, 8H); 8,05 (d, 2H).

30

Příprava 9: Příprava 13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatinu III (10BA)

Připraví se 0,1 M roztok HCl a 0,071 ml acetylchloridu a 9,929 ml methanolu a nechá se ustát před použitím 30 minut.

35

K 7-TES-baccatin III esteru 13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (příprava 8, 57 mg, 0,051 mmol) (9BbA) se přidá 0,5 ml shora uvedeného methanolického roztoku HCl za míchání pod dusíkem.

40

Podle TLC reakce skončí za 75 minut. Reakční směs se dělí mezi ethylacetát a 5% kyselý uhličitán sodný. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Surový produkt se chromatografuje na 10 g silikagelu, eluuje se 50–50 ethylacetát–toluenem. Odebírají se frakce 2 ml a analyzují TLC. Čistý produkt se nalézá ve frakcích 19–42, které se rekombinují a odpaří.

45

13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)baccatin III (10BA) se získá jako bílá pevná látka.

TLC: silikagel 60, 50–50 ethylacetát–toluen, R_f = 0,38.

50

Hmotnostní spektrum (FAB): (M+H) měřeno při 850,3680, teorie pro C₄₅H₅₆N₁O₁₅ je 850,3650, m/z 794, 569, 509, 105, 57.

55

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,14 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,33 (s, 9H); 1,67 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 3,44 (d, 1H); 3,81 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,63 (bs, 1H); 4,95 (d, 1H); 5,26 (bd, 1H); 5,43 (bd, 1H); 5,67 (d, 1H); 6,23 (t, 1H); 6,28 (s, 1H); 7,27–7,45 (m, 5H); 7,50 (t, 2H); 7,62 (t, 1H); 8,11 (d, 2H).

Příprava 10: Příprava draselné soli (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (6Bb)

- 5 Roztok methylesteru (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (příprava 6, 5Bb, 0,375 g, 0,84 mmol) v 11 ml methanolu se míchá pod dusíkem za pokojové teploty. K roztoku se přidá voda (0,37 ml) a uhličitán draselný (0,161 g, 1,17 mmol). Po 2 hodinách TLC ukazuje, že reakce proběhla z 70 %. Po míchání přes noc je reakce skončená. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v 10 ml vody. Roztok se lyofilizuje, což nechá
10 507 mg kyprého bílého prášku, který obsahuje 393 mg draselné soli (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (6Bb).

TLC: silikagel, 20% ethylacetát– 80% hexan, R_f = počátek.

- 15 Příprava 11: Příprava 7-TES-baccatin III esteru 13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (9BbA)

- Draselná sůl (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (6Bb, příprava 10, 0,12 mmol) se dělí mezi ethylacetát a 5% kyselý hydrogensíran sodný. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbývá kyselina 7Bb se rozpustí v dichlormethanu (0,8 ml) a toluenu (1,5 ml) a kombinuje s 7-triethylsilyl-baccatinem III (53 mg, 0,076 mmol), viz
20 J.-N. Denis, A. E. Greene, D. Guénard, F. Guéritte-Vogelein, L. Mangatal, P. Potier, J. Am. Chem. Soc., 110, 5917 (1988), 4-dimethylaminopyridinem (DMAP, 6 mg, 0,049 mmol) a dicyklohexylkarbodiimidem (DCC, 25 mg, 0,12 mmol). Reakční směs se míchá pod dusíkem a zahřívá na 75 °C 90 minut, pak se ochladí a močovinový pobočný produkt se odfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu.

- 30 Zbytek se chromatografuje na 15 g silikagelu. Eluuje se 30–70 ethylacetát–hexanem. Odebírají se frakce 7 ml a analyzují TLC. Frakce 16–38, které obsahují žádaný produkt, se kombinují a odpaří. 7-TES-baccatin III ester 13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (9BbA) se získá jako bílá pevná látka.

- 35 TLC: silikagel 60, 30% ethylacetát– 70% hexan, R_f = 0,33.

Hmotnostní spektrum (FAB, m/z) 1112, 1012, 384, 328, 284, 115, 105, 87, 57.

- ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 0,50–0,61 (m, 6H); 0,84–0,97 (m, 9H); 1,08 (s, 9H); 2,21 (s, 3H);
40 3,67 (d, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,07 (d, 1H); 4,23 (d, 1H); 4,40 (m, 1H); 4,53 (bd, 1H); 4,87 (d, 1H); 5,44 (bd, 1H); 5,60 (d, 1H); 6,34 (s, 1H); 6,44 (bs, 1H); 6,48 (s, 1H); 7,20 (bs, 1H); 7,30–7,50 (m, 7H); 7,60 (t, 1H); 8,01 (d, 2H).

- 45 Příprava 12: Příprava 13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatinu III (10BA)

Připraví se 0,1 M roztok HCl a 0,071 ml acetylchloridu a 9,929 ml methanolu a nechá se ustát před použitím 30 minut.

- 50 K 7-TES-baccatin III esteru 13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (příprava 11, 45 mg, 0,040 mmol) (9BbA) se přidá 0,395 ml shora uvedeného methanolickeho roztoku HCl za míchání pod dusíkem.

- Podle TLC reakce skončí za 20 minut. Po 30 minutách se reakční směs dělí mezi ethylacetát
55 a 5% hydrogenuhličitán sodný. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje ethylacetátem.

Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Surový produkt se chromatografuje na 5 g silikagelu, eluuje se 50–50 ethylacetát–toluenem. Odebírají se frakce 5 ml a analyzují TLC. Čistý produkt se nalézá ve frakcích 5–12, které se kombinují a odpaří. 13–(N–Boc– β –fenylizoserinyl)–baccatin III (10BA) se získá jako bílá pevná látka.

TLC: silikagel 60, 50–50 ethylacetát–toluen, $R_f = 0,42$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,15 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,33 (s, 9H); 1,68 (s, 3H); 1,85 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 3,44 (d, 1H); 3,80 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,62 (bs, 1H); 4,95 (d, 1H); 5,26 (bd, 1H); 5,43 (bd, 1H); 5,67 (d, 1H); 6,23 (t, 1H); 6,29 (s, 1H); 7,13–7,45 (m, 5H); 7,49 (t, 2H); 7,62 (t, 1H); 8,11 (d, 2H).

Příprava 13: Příprava 7–(2,2,2–trichlorethoxykarbonyl)–baccatin III esteru 13–(4S,5R)–N–Boc–2–(2,4–dimethoxyfenyl)–4–fenyl–5–oxazolidinkarboxylové kyseliny (9BaB, 9BbB)

Draselná sůl (4S,5R)–N–Boc–2–(2,4–dimethoxyfenyl)–4–fenyl–5–oxazolidinkarboxylové kyseliny (6Ba,6Bb, 0,39 mmol) se dělí mezi ethylacetát a 5% hydrogensíran sodný. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří se ve vakuu.

Zbývá kyselina 7Ba,7Bb se rozpustí v dichlormethanu (2 ml) a toluenu (6 ml). K tomu se přidá 7–(2,2,2–trichlorethoxykarbonyl)–baccatin III (187 mg, 0,245 mmol) (8B), viz například L. Mangatal, M.–T. Adeline, D. Guénard, F. Guéritte–Vogelein, P. Potier, Tetrahedron, 45, 4177 (1989), a pak DMAP (2 mg, 0,18 mmol) a DCC (80 mg, 0,39 mmol). Brzy po tom co vše přejde do roztoku, začne se srážet močovinový pobočný produkt. Reakční směs se zahřívá na 80 °C 70 minut a reakce se sleduje TLC. Po ochlazení na pokojovou teplotu se pevná látka odfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu. Surový produkt se chromatografuje na 50 g silikagelu. Eluuje se 400 ml 30–70, 200 ml 40–60, 100 ml 70–30 ethylacetát–hexanu. Odebírají se frakce 15 ml a analyzují TLC. Následující frakce se kombinují a odpaří ve vakuu:

Frakce 14–20 méně polární izomer 9BaB

Frakce 21–26 směs izomerů 9BaB, 9BbB

Frakce 27–32 více polární izomer 9BbB

Frakce 37–44 regenerace výchozího alkoholu 8B

Data pro izomer 9BaB

TLC: silikagel 60, 40–60 ethylacetát–hexan, $R_f = 0,67$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,26 (s); 1,82 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,58 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 3,97 (d, 1H); 4,13 (d, 1H); 4,28 (d, 1H); 4,66 (d, 1H); 4,92 (m, 2H); 5,03 (d, 1H); 5,36 (d, 1H); 5,63 (m, 1H); 5,67 (d, 1H); 6,32 (m, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,51 (d, 1H); 6,69 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,37–7,62 (m, 8H); 8,02 (d, 2H).

Data pro izomer 9BbB

TLC: silikagel 60, 10% ethylacetát–hexan, $R_f = 0,55$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 2,17 (bs); 3,47 (m); 3,79–3,94 (m); 4,08 (d); 4,27 (d); 4,54 (m); 4,65 (m); 4,89 (d); 5,01 (m); 5,40 (m); 5,50 (m); 5,62 (d); 6,24 (bs); 6,49 (bs); 7,37–7,65 (m); 8,03 (d).

Příprava 14: Příprava 7-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatinu III (10BB)

- 5 Přípraví se 0,1 M roztok HCl a 0,071 ml acetylchloridu a 9,929 ml methanolu a nechá se ustát před použitím 30 minut.

- 10 7-(2,2,2-Trichlorethoxykarbonyl)-baccatin-III ester 13-(4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimethoxy-fenyl-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (9BaB, 9BbB, příprava 13, 252 mg, 0,216 mmol) se míchá pod dusíkem s 2,2 ml shora uvedeného 0,1 M methanolickeho roztoku HCl. Reakce se sleduje TLC a protože po 20 minutách neskončí, přidá se dalších 0,5 ml HCl roztoku a reakce pokračuje 15 minut.

- 15 Reakční směs se pak zředí ethylacetátem a promyje 5% kyselým hydrogenuhlíčanem sodným. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Surový produkt se chromatografuje na 30 g silikagelu, eluuje se 200 ml 35-65 a 300 ml 40-60 ethylacetát-hexanu. Odebírají se frakce 5 ml a analyzují TLC. Čistý produkt se nalézá ve frakcích 25-54, které se kombinují a odpaří ve vakuu, což dá 7-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatin III
20 (10BB) jako bílou pevnou látku.

TLC: silikagel 60, 40-60 ethylacetát-hexan, $R_f = 0,36$.

- 25 Hmotnostní spektrum (FAB, m/z) (M+H) při 1024, 1026, 1028 (M+H) měřeno při 1024,2656, teorie pro $C_{48}H_{57}N_1O_{17}$ je 1024,2692, 1024, 968, 924, 743, 683, 105, 57.

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,17 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,34 (s, 9H); 1,83 (s, 3H); 1,91 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 2,62 (m, 1H); 3,60 (d, 1H); 3,94 (d, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,63 a 5,04 (2d, 2H); 4,62 (bs, 1H); 4,95 (d, 1H); 5,26 (bd, 1H); 5,45-5,60 (m, 2H); 5,66 (d, 1H); 6,20 (t, 1H); 6,36 (s, 1H); 7,24-7,44 (m, 5H); 7,49 (t, 2H); 7,61 (t, 1H); 8,08 (d, 2H).

- 35 Příprava 15: Příprava 13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatinu III (10BA) a 7-(2,2-dichlorethoxykarbonyl)-13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatinu III (10BG)

- 40 7-(2,2,2-Trichlorethoxykarbonyl)-13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatin III (10BB, příprava 14, 150 mg, 0,146 mmol) se míchá při pokojové teplotě pod dusíkem v 13,5 ml methanolu a 1,5 ml octové kyseliny. K tomu se přidá 150 mg aktivovaného zinku a reakční směs se zahřívá na 50 °C 60 minut a reakce se sleduje TLC. Přidá se 4 další porce 150 mg zinku, přičemž se po každém přidání zahřívá na 45 minut. Reakční směs se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se dělí mezi dichlormethan a vodu. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje dichlormethanem. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří.

- 45 Surový produkt se chromatografuje na 20 g silikagelu. Eluuje se 200 ml 60-40, 200 ml 70-30 ethylacetát-hexanu. Odebírají se frakce 5 ml a analyzují TCL. Následující frakce se kombinují a odpaří ve vakuu, což dá bílou pevnou látku:

- 50 Frakce 9-13 7-(2,2-dichlorethoxykarbonyl)-13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatin III (10BG)

Frakce 14-44 13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatin III (10BA)

Data pro 7-(2,2-dichlorethoxykarbonyl)-13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatin III (10BG)

TLC: silikagel 60, 50–50 ethylacetát–hexan, $R_f = 0,81$ (tento produkt a výchozí materiál běží společně v této TLC soustavě).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,17 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,35 (s, 9H); 1,61 (s, 3H); 1,81 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,52–2,68 (m, 1H); 3,37 (d, 1H); 3,92 (d, 1H); 4,16 (d, 1H); 4,32 (d, 1H); 4,53 (m, 2H); 4,63 (bs, 1H); 4,95 (d, 1H); 5,26 (bd, 1H); 5,40 (bd, 1H); 4,48 (m, 1H); 5,67 (d, 1H); 5,96 (m, 1H); 6,20 (t, 1H); 6,45 (s, 1H); 7,28–7,44 (m, 5H); 7,50 (t, 2H); 7,62 (t, 1H); 8,10 (d, 2H).

10 Data pro 13–(N–Boc– β –fenylizoserinyl)–baccatin III (10BA)

TLC: silikagel 60, 50–50 ethylacetát–hexan, $R_f = 0,32$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,14 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,32 (s, 9H); 1,67 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,44–2,59 (m, 1H); 2,64 (bd, 1H); 3,70 (bs, 1H); 3,78 (d, 1H); 4,15 (d, 1H); 4,28 (d, 1H); 4,40 (m, 1H); 4,61 (bs, 1H); 4,94 (d, 1H); 5,25 (bd, 1H); 5,27 (bd, 1H); 5,65 (d, 1H); 6,22 (t, 1H); 6,29 (s, 1H); 7,24–7,44 (m, 5H); 7,48 (t, 2H); 7,60 (t, 1H); 8,08 (d, 2H).

20

Příprava 16: Příprava 7,10–bis–Troc–baccatin III esteru 13–(4S,5R)–N–Boc–2–(2,4–dimethoxyfenyl)–4–fenyl–5–oxazolidin karboxylové kyseliny (9BbC)

Surová draselná sůl (4S,5R)–N–Boc–2–(2,4–dimethoxyfenyl)–4–fenyl–5–oxazolidinkarboxylové kyseliny (6Bb, příprava 10, 0,089 mmol) se dělí mezi ethylacetát a 5% hydrogensíran sodný. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbývá (4S,5R)–N–Boc–2–(2,4–dimethoxyfenyl)–4–fenyl–5–oxazolidinkarboxylová kyselina (7Bb). Tento zbytek se míchá při pokojové teplotě pod dusíkem v dichlormethanu (0,8 ml) a toluenu (1,5 ml). K tomu se přidá 7,10–bis–Troc–10–deacetyl–baccatin III (8C) (50 mg, 0,056 mmol), viz například V. Senilh, F. Guéritte–Vogelein, D. Guénard, M. Colin, P. Potier, C. R. Acad. Sci. Paris, 299, 4177 (1984). Vzniklý roztok reaguje s 4–dimethylaminopyridinem (5 mg, 0,04 mmol) a 1,3–dicyklohexylkarbodiimidem (18 mg, 0,087 mmol) a pak se zahřívá na 75 °C 25 minut. TLC po 15 minutách ukazuje, že reakce skončila. Vysrážená dicyklohexylmočovina se odfiltruje. Filtrát se nanese na silikagel (1 g) a chromatografuje se na 10 g silikagelu. Eluuje se 30–70 ethylacetát–hexanem. Odebírají se frakce 4 ml a analyzují TLC. Frakce 16–42, které obsahují produkt, se kombinují a odpaří ve vakuu. To dá 7,10–bis–Troc–baccatin III ester 13–(4S,5R)–N–Boc–2–(2,4–dimethoxyfenyl)–4–fenyl–5–oxazolidinkarboxylové kyseliny (9BbC) jako bílou pevnou látku.

40 TLC: silikagel 60, 40% ethylacetát–60% hexan, $R_f = 0,56$.

Hmotnostní spektrum (FAB, m/z) 1304, 1306, 1308 (M+H), 1204, 875, 683, 384, 328, 284, 105 (báze), 57.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,07 (s, 3H); 1,14 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,79 (s, 3H); 2,56 (m, 1H); 3,79 (d, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,08 (d, 1H); 4,25 (d, 1H); 4,54 (d, 1H); 4,59 a 4,88 (2d, 2H); 4,78 (s, 2H); 4,89 (bt, 1H); 5,43 (m, 1H); 5,50 (m, 1H); 5,62 (d, 1H); 6,05 (bs, 1H); 6,12 (s, 1H); 6,47 (d, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,75 (bs, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,35–7,53 (m, 7H); 7,62 (t, 1H); 8,01 (d, 2H).

50

Příprava 17: Příprava 7,10–bis–Troc–13–(N–Boc– β –fenylizoserinyl)–baccatinu III (10BC)

Acetylchlorid (0,071 ml, 80 mg, 1,0 mmol) se přidá k 10 ml methanolu a roztok se nechá stát 30 minut, což dá 0,1 M roztok HCl. 7,10–bis–Troc–baccatin III ester 13–(4S,5R)–N–Boc–2–

(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (9BbC, příprava 16, 73 mg, 0,056 mmol) se rozpustí v 0,553 ml shora uvedeného methanolického roztoku HCl a nechá stát 25 minut. Reakční směs se pak zředí ethylacetátem a promyje 5% kyselým hydrogenuhlíkatem sodným. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Surový produkt se nanese na silikagel (1 g) a chromatografuje se na 10 g silikagelu. Kolona se eluuje 20% ethylacetát–80% toluenem. Odebírají se frakce 4 ml a analyzují TLC. Frakce 10–20, které obsahují čistý produkt, se kombinují a odpaří. Nečistý produkt ve frakcích 7–9 se znovu chromatografuje jako dříve. Frakce 11–26, které obsahují čistý produkt, se kombinují s čistým produktem z první kolony. To dá 7,10-bis-Troc-13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatin III (10BC) jako bílou pevnou látku.

TLC: silikagel 60, 30% ethylacetát–70% toluen, $R_f = 0,59$, pobočný produkt 2,4-dimethoxybenzaldehyd běží těsně před produktem a kde běží výchozí materiál.

Hmotnostní spektrum (FAB, m/z): 1156, 1158, 1160 ($M+H$), 1100, 1056, 701, 685, 105 (baze), 57,

1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ 1,20 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,35 (s, 9H); 1,85 (s, 3H); 1,95 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,41 (d, 1H); 3,90 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,33 (d, 1H); 4,60 a 4,92 (2d, 2H); 4,62 (bs, 1H); 4,78 (s, 2H); 4,95 (d, 1H); 5,26 (bd, 1H); 5,42 (bd, 1H); 5,54 (dd, 1H); 5,69 (d, 1H); 6,21 (t, 1H); 6,24 (s, 1H); 7,12–7,42 (m, 6H); 7,49 (t, 2H); 7,62 (t, 1H); 8,09 (d, 2H).

Příprava 18: Příprava 7-(2,2-dichlorethoxykarbonyl)-13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatinu III (10BD), 10-(2,2-dichlorethoxykarbonyl)-13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatinu III (10BE) a 13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatinu III (10BF, Taxoter)

7,10-Bis-Troc-13-(N-Boc-β-fenylizoserinyl)-baccatin III (10BC, příprava 17, 48 mg, 0,041 mmol) se míchá při pokojové teplotě pod dusíkem v 3 ml 90% methanolu = 10% octové kyseliny. K tomu se přidá 85 mg aktivovaného zinku. Po 30 minutách se objeví zákal. Přidá se 1 ml směsi methanol–kyselina octová až se reakční směs projasní. TLC po 30 a 60 minutách vypadá velmi podobně, jmenovitě žádný počáteční materiál a dva vedlejší a jeden hlavní polární produkt. Po 70 minutách reakce se odfiltruje pevný zinek. Filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se dělí mezi dichlormethan a vodu. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje dichlormethanem. Organické vrstvy se znovu promyjí vodou suší nad síranem sodným, kombinují a odpaří ve vakuu. Surová směs produktů se nanese na silikagel (1 g) a chromatografuje se na 5 g silikagelu. Kolona se eluuje ethylacetát–hexanem (100 ml každého z 40–60, 50–50, 60–40 a 70–30). Odebírají se frakce 4 ml a analyzují TCL. Následující frakce se kombinují a odpaří.

Frakce 12–24 10BD

Frakce 29–42 10BE

Frakce 48–84 10BF

Data pro 10BD

TLC: silikagel 60, 60% ethylacetát–40% hexan, $R_f = 0,92$.

Hmotnostní spektrum (FAB, m/z) 948, 950, 952 ($M+H$), 892, 848, 830, 667, 649, 105 (baze), 57.

1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ 1,09 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,34 (s, 9H); 1,86 (s, 3H); 1,89 (s, 3H); 2,04 (m, 1H); 2,29 (d, 2H); 2,39 (s, 3H); 3,4 (bs, 1H); 3,99 (d, 1H); 4,05 (s, 1H); 4,20 (d, 1H);

4,33 (d, 1H); 4,48 (m, 2H); 4,62 a 4,93 (2d, 2H); 5,30 (m, 1H); 5,37 (s, 1H); 5,46 (d, 1H); 5,68 (d, 1H); 5,83 (t, 1H); 6,21 (t, 1H); 7,3–7,45 (m, 6H); 7,50 (t, 2H); 7,62 (t, 1H); 8,10 (d, 2H).

Data pro 10BE

5

TLC: silikagel 60, 60% ethylacetát–40% hexan, $R_f = 0,65$.

Hmotnostní spektrum (FAB, m/z) 948, 950, 952 (M+H), 892, 848, 667, 527, 509, 105 (baze), 57.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,16 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,33 (s, 9H); 1,70 (s, 3H); 1,89 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 2,57 (m, 1H); 3,40 (d, 1H); 3,75 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,33 (d, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,56 (dd, 2H); 4,64 (m, 1H); 4,95 (d, 1H); 5,28 (m, 1H); 5,37 (d, 1H); 5,68 (d, 1H); 5,92 (d, 1H); 6,15 (s, 1H); 6,25 (t, 1H); 7,20–7,45 (m, 6H); 7,50 (t, 2H); 7,64 (t, 1H); 8,10 (d, 2H).

15 Data pro 10BF

TLC: silikagel 60, 60% ethylacetát–40% hexan, $R_f = 0,23$.

Hmotnostní spektrum (FAB, m/z) 808 (M+H), 790, 752, 708, 527, 509, 345, 327, 105 (baze), 57.

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,12 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,33 (s, 9H); 1,74 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,56 (m, 1H); 3,60 (bs, 1H); 3,89 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 2,41 (m, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,62 (bs, 1H); 4,94 (d, 1H); 5,23 (s, 1H); 5,28 (bs, 1H); 5,54 (d, 1H); 5,66 (d, 1H); 6,20 (t, 1H); 7,25–7,45 (m, 6H); 7,50 (t, 2H); 7,61 (t, 1H); 8,09 (d, 2H).

25

Příprava 19: Příprava (2R,3S)-N-karbobenzyloxy- β -fenylizoserinmethylesteru (3C)

30 Roztok (2R,3S)- β -fenylizoserinmethylesteru (2) (příprava 1, 1,2 mmol) obsahující malé množství DMAP se ochladí na ledové lázni a reaguje s benzylchlormravenčanem (0,8 ml). Po míchání při pokojové teplotě přes noc se reakční směs zředí ethylacetátem, promyje se 5% vodným NaHSO_4 , suší a odpaří. Čistý produkt se získá chromatografií na silikagelu směsmi ethylacetát–hexan.

35 Teplota tání: 120 °C až 121 °C

NMR (CDCl_3 , TMS) δ 3,26 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,47 (m, 1H); 5,06 (m, 2H); 5,27 (d, 1H); 5,75 (m, 1H); 7,20–7,50 (m, 10H).

40

Příprava 20: Příprava methylesteru (4S,5R)-N-karbobenzyloxy-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (5Cb)

45 N-Karbobenzyloxy- β -fenylizoserinmethyl ester (3C, příprava 19, 375 mg, 1,14 mmol) se rozpustí v suchém THF (10 ml) a roztok reaguje s 2,4-dimethoxy-benzaldehyddimethylacetalem (4, 0,300 g, 1,42 mmol) a pyridinium p-toluensulfonátem (10 mg). Roztok se zahřívá na oddestilování THF a methanolu. Když se oddestiluje polovina THF, přidá se THF (10 ml) a reakční směs se opět destiluje na polovinu objemu. To se třikrát opakuje. Reakční směs se pak koncentruje ve vakuu a zbytek se chromatografuje na 75 g silikagelu plněného a eluovaného aceton–hexanem (300 ml 20–80 a 300 ml 25–75).

50

Odebírají se frakce 20 ml a analyzují TCL. Následující frakce se kombinují a odpaří ve vakuu.

Frakce 26–44, 543 mg, izomer 5Cb (jiné pokusy ukázaly, že je to polárnější izomer).

Data pro 5Cb

TLC: silikagel, 20% aceton–80% hexan, $R_f = 0,19$.

5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 3,51 (bs, 3H); 3,81 (bs, 6H); 4,56 (d, 1H); 4,8 (bd, 1H); 4,94 (d, 1H); 5,54 (d, 1H); 6,4 (bs, 2H); 6,78 (d, 3H); 7,05–7,50 (m, 9H).

- 10 Příprava 21: Příprava draselné soli (4S,5R)-N-CBZ-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny 6Cb

Methylester (4S,5R)-N-karbobenzyloxy-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (5Cb, příprava 20, 444 mg, 0,93 mmol) se rozpustí v 10 ml methanolu. K roztoku se přidá voda (0,400 ml) a uhlíčitan draselný (0,200 g, 1,45 mmol). Po míchání přes noc nezbude žádná pevná látka a TCL ukazuje, že zbylo velmi málo esteru. Rozpouštědlo se koncentruje ve vakuu a k oleji se přidá 20 ml vody. Roztok se lyofilizuje, což nechá 638 mg kyprého bílého prášku, který obsahuje 466 mg draselné soli 6Cb.

- 20 TLC: silikagel 60, 1:4 ethylacetát–toluen, R_f = počátek.

- Příprava 22: Příprava 7-triethylsilyl-baccatin III esteru 13-(4S,5R)-N-CBZ-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidin karboxylové kyseliny (9CbA)

25

Surová draselná sůl (4S,5R)-N-CBZ-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny 6Cb, příprava 21, 75 mg, 0,11 mmol) se dělí mezi dichlormethan a 5% kyselý hydrogensíran sodný. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se kombinují, zfiltrují přes bezvodý síran sodný a koncentrují se ve vakuu. Zbývá 51 mg (4S,5R)-N-CBZ-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (7Cb).

30

7-Triethylsilyl-baccatin III (8A, 50 mg, 0,07 mmol) se rozpustí v 0,700 ml toluenu. Všechna (4S,5R)-N-CBZ-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidin-karboxylová kyselina se přidá v roztoku dichlormethanu. K roztoku se přidá DCC (25 mg, 0,11 mmol) a DMAP (4 mg, 0,04 mmol) a roztok se zahřívá na 80 °C s odháněním dichlormethanu. Reakce se sleduje TLC a po 1,5 hodině se pozoruje velmi málo 7-triethylsilyl-baccatinu III. Reakční směs se nechá ochladit a suspenze se zfiltruje. Filtrát se koncentruje ve vakuu a chromatografuje se na 7 g silikagelu plněného 1:3 ethylacetát–hexanem. Kolona se eluuje 40 ml 1:3 ethylacetát–hexanem a 75 ml 1:2 ethylacetát–hexanem. Odebírají se frakce 3 ml. Žadáný produkt se nalézá ve frakcích 17–32.

40

Hmotnostní spektrum (FAB, vysoké rozlišení), Teorie: 1146,4882. Nalezeno: 1146, 4915

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 0,51–0,59 (m, 6H); 0,88–0,94 (m); 1,13 (s, 3H); 1,18 (s, 3H); 1,79–1,89 (m, 1H); 2,17 (s, 3H); 2,40–2,50 (m, 1H); 3,67 (d, 1H); 3,80 (br s, 6H); 4,07 (d, 1H); 4,22 (d, 1H); 4,39 (m, 1H); 4,54 (d, 1H); 4,77 (d, 1H); 4,86 (d, 1H); 4,94 (d, 1H); 5,54 (d, 1H); 5,61 (d, 1H); 5,90 (m, 1H); 6,33 (s, 1H); 6,43 (m, 2H); 6,78 (m, 3H); 7,12–7,21 (m, 4H); 7,38–7,50 (m, 7H); 7,59 (m, 1H); 8,01 (d, 2H).

45

50

- Příprava 23: Příprava 13-(N-CBZ- β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (10CA) a 10-deacetyl-13-(N-CBZ- β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (10CB)

7-Triethylsilyl-baccatin III ester 13-(4S,5R)-N-CBZ-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidin karboxylové kyseliny (9CbA, příprava 22, 630 mg, 0,55 mmol) se rozpustí v 10 ml 0,1 M

55

methanolického roztoku HCl. 0.1 M roztok HCl se připraví zředěním 0,071 ml acetylchloridu 10 ml methanolu a ponecháním reagovat alespoň 30 minut. Reakce se sleduje TLC a po 0,5 hodině se nepozoruje žádný výchozí materiál. Reakční směs se pak dělí mezi solanku, 5% kyselý hydrogenuhličitan sodný a ethylacetát. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se
 5 extrahuje roztokem 5% kyselého hydrogenuhličitanu sodného. Kombinované vodné vrstvy se extrahují ethylacetátem. Kombinované organické vrstvy se zfiltrují přes bezvodý síran sodný a rozpouštědlo se koncentruje ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na 60 g silikagelu plněného 1:1 ethylacetát–hexanem. Kolona se eluuje 500 ml 1:1 ethylacetát–hexanem, 250 ml 3:2 ethylacetát–hexanem, 240 ml 2:1 ethylacetát–hexanem. Odebírají se frakce 25 ml.

10

Frakce 16–36, 13–(N–CBZ–β–fenylizoserinyl)–baccatin III (10CA)

Frakce 44–52, 10–deacetyl–13–(N–CBZ–β–fenylizoserinyl)–baccatin III (10CB)

15 Data pro (10CA)

Hmotnostní spektrum (FAB, vysoké rozlišení), Teorie: 884,3493. Nalezeno: 884,3490

¹H–NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,13 (s, 3H); 1,80 (s, 3H); 1,86 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 2,37 (s, 3H);
 20 2,54 (m, 2H); 3,43 (m, 1H); 3,76 (d, 1H); 4,19 (d, 1H); 4,28 (d, 1H); 4,39 (m, 1H); 4,66 (br s, 1H); 4,90–4,97 (m, 1H); 4,94 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,34 (d, 1H); 5,64 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 6,23 (m, 1H); 6,25 (s, 1H); 7,17 (br s, 2H); 7,25 (br s, 3H); 7,29–7,41 (m, 5H); 7,50 (m, 2H); 7,61 (m, 1H); 8,12 (d, 2H).

25 Data pro (10CB)

Hmotnostní spektrum (FAB, vysoké rozlišení), Teorie: 842,3388. Nalezeno: 842,3364.

¹H–NMR (CDCl₃, TMS) δ 2,37 (s, 3H); 2,57 (m, 1H); 3,40 (d, 1H); 3,87 (d, 1H); 4,18–4,32 (m);
 30 4,65 (br s, 1H); 4,92 (d, 1H); 4,95 (d, 1H); 5,06 (d, 1H); 5,18 (s, 1H); 5,35 (d, 1H); 5,65 (d, 1H); 5,78 (d, 1H); 6,20 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,22–7,46 (m); 7,50 (m, 2H); 7,61 (m, 1H); 8,11 (d, 2H).

35 Příprava 24: Příprava 13–(β–fenylizoserinyl)–baccatinu III (11A) z 13–(N–CBZ–β–fenylizoserinyl)–baccatinu III (10CA)

13–(N–CBZ–β–fenylizoserinyl)–baccatin III (10CA, příprava 23, 0,405 g, 0,46 mmol) se míchá
 40 při pokojové teplotě a hydrogenuje nad 100 mg 10 % paládia na uhlíku v 40 ml absolutního ethanolu za atmosférického tlaku. Reakce se sleduje TLC a skončí za 5 hodin.

Reakční směs se zfiltruje celitem, promývá se ethylacetátem. Kombinovaný filtrát a promývání
 se odpaří ve vakuu. Zbytek se spojí s malým množstvím ethylacetátu a větším množstvím hexanu
 45 a ještě se dvakrát odpaří. 13–(β–fenyl–izoserinyl)–baccatin III (11A) se dostane jako bílá pevná látka.

TLC: silikagel 60, 70–30 ethylacetát–hexan, R_f = skvrna mezi počátkem a 1/3 desky.

¹H–NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,13 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,66 (s, 3H); 1,88 (s, 3H); 2,23 (s, 3H);
 50 2,24 (s, 3H); 2,45–2,61 (m, 1H); 3,75 (d, 1H); 4,14 (d, 1H); 4,23–4,33 (m, 3H); 4,40 (m, 1H); 4,93 (d, 1H); 5,63 (d, 1H); 6,13 (t, 1H); 6,27 (s, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,39 (d, 4H); 7,52 (t, 2H); 7,65 (t, 1H); 8,06 (d, 2H).

Příprava 25: Příprava methyl esteru (2R,3S)-N-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-β-fenylizoserinu (**3D**)

- 5 Podle obecného postupu příprava 19 pro [(2R,3S)-N-karbobenzyloxy-β-fenylizoserinmethyl ester (**3C**)], avšak vycházejí z 2,2,2-trichlorethoxy-karbonylchloridu pro acylaci aminu methyl-esteru β-fenylizoserinu (**2**) se připraví produkt, methylester N-(2,2-trichlorethoxykarbonyl)-β-fenylizoserinu (**3D**).

- 10 Příprava 26: Příprava methylesteru (4S,5R)-N-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**5Da** i **5Db**)

- 15 Podle obecného postupu příprava 2é pro methylester (4S,5R)-N-karbobenzyloxy-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**5Cb**), avšak vycházejí z methyl-esteru (2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-β-fenylizoserinu (**3D**) se připraví produkt, methylester (4S,5R)-N-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidin-karboxylové kyseliny (**5Da** i **5Db**).

- 20 Příprava 27: Příprava draselné soli (4S,5R)-N-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**6Da** i **6Db**)

- 25 Podle obecného postupu příprava 21 pro draselnou sůl [(4S,5R)-N-CBZ-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny **6Cb**], avšak vycházejí z methyl esteru (4S,5R)-N-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidin-karboxylové kyseliny (**5Da**, **5Db**) se připraví produkt, draselná sůl (4S,5R)-N-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**6Da** i **6Db**).

- 30 Příprava 28: Příprava 7-triethylsilyl-baccatin III esteru 13-(4S,5R)-N-(2,2,2-trichlor-ethoxykarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**9DaA**, **9DbA**)

- 35 Podle obecného postupu příprava 22 [pro 7-triethylsilyl-baccatin III ester 13-(4S,5R)-N-CBZ-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**9CbA**)], avšak vycházejí z (4S,5R)-N-(2,2,2-chlorethoxykarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidin-karboxylové kyseliny (**6Da**, **6Db**) se připraví žádaný 7-triethylsilyl-baccatin III ester 13-(4S,5R)-N-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidin-karboxylové kyseliny (**9DaA**, **9DbA**).

40

Příprava 29: Příprava 13-N-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-β-fenylizoserinyl)-baccatinu III (**10DA**)

- 45 Podle obecného postupu příprava 23 [pro 13-(N-CBZ-β-fenylizoserinyl)-baccatin III (**10CA**)], avšak vycházejí z 7-triethylsilyl-baccatin III esteru 13-(4S,5R)-N-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**9DaA**, **9DbA**) se připraví produkt, 13-N-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-β-fenylizoserinyl)-baccatin III (**10DA**).

50

Příprava 30: Příprava 13-(β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (11A) z 13-N-(2,2,2-trichlor-ethoxykarbonyl)- β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (10DA)

13-N-(2,2,2-Trichlorethoxykarbonyl)- β -fenylizoserinyl)-baccatin III (10DA, příprava 29, 1 g) se rozpustí v 50 ml methanolu a k roztoku se přidá 2 g zinkového prášku a 2 g chloridu amonného za míchání při pokojové teplotě. Po 3 hodinovém míchání reakční směs se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu (méně než 2,66 kPa). Zbytek se dělí mezi ethylacetát a 5% hydrogen-uhličitan sodný. Organická vrstva se oddělí, suší nad síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Zbývá produkt, 13-(β -fenylizoserinyl)-baccatin III (11A).

Příprava 31: Příprava 13-(N-Boc- β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (11A)

13-(β -Fenylizoserinyl)-baccatin III (11A, příprava 24, 68 mg, 0,09 mmol) se míchá při pokojové teplotě pod dusíkem v suchém THF (0,5 ml). K tomu se přidá di-*t*-butyldikarbonát (20 mg, 0,092 mmol) v suchém THF (0,5 ml) a triethylamin (0,013 ml, 0,093 mmol). Reakce se nechá probíhat 24 hodiny, TLC po 5 hodinách ukazuje, že reakce téměř skončila.

Reakční směs se dělí mezi ethylacetát-solanku. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří.

Surový produkt se chromatografuje na 10 g silikagelu. Eluuje se 60-40 ethylacetát-hexanem. Odebírají se frakce 2 ml a analyzují TLC. Frakce 12-30 obsahující čistý produkt se kombinují a odpaří ve vakuu. To dá titulní sloučeninu 10BA jako bílou pevnou látku.

TLC: silikagel 60, 60-40 ethylacetát-hexan, $R_f = 0,46$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,15 (s, 3H); 1,33 (s, 9H); 1,85 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,30 (m); 2,38 (s, 3H); 2,54 (m); 3,46 (d, 1H); 3,80 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,31 (d, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,63 (bs, 1H); 4,95 (d, 1H); 5,28 (bd, 1H); 5,42 (bd, 1H); 5,67 (d, 1H); 6,24 (t, 1H); 6,29 (s, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,38 (m, 5H); 7,50 (t, 2H); 7,62 (t, 1H); 8,10 (d, 2H).

Příprava 32: Příprava 13-(N-(1-adamantoyl)- β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (10Ea)

13-(β -Fenylizoserinyl)-baccatin III (11A, příprava 24, 44 mg, 0,06 mmol) se míchá při 0 °C pod dusíkem v suchém pyridinu (1 ml). K tomu se přidá 0,2 ml dichlormethanu obsahujícího 13 mg (0,06 mmol) 1-adamantan-karbonylchloridu. Po 30 minutách reakce TLC ukazuje, že reakce skončila.

Reakční směs se dělí mezi 1 M HCl-ethylacetát. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad síranem sodným a odpaří ve vakuu.

Zbytek se chromatografuje na 5 g silikagelu. Eluuje se 65-35 ethylacetát-hexanem. Odebírají se frakce 2 ml a analyzují TCL. Produkt se nachází ve frakcích 8-23. Ty se kombinují a odpaří, což zanechá 33 mg (60% výtěžek) bílé pevné látky. Spektrální údaje ukazují přítomnost 1-adamantan-karboxylové kyseliny.

Nečistý produkt se rozpustí v 1 ml čerstvě destilovaného THF. Přidá se přebytek diazomethanu a reakce se nechá 30 minut reagovat. Reakční směs se pak odpaří ve vakuu a chromatografuje jako dříve. Čistý produkt se nachází ve frakcích 6-25. Ty po odpaření zanechají 13-(N-(1-adamantoyl)- β -fenylizoserinyl)-baccatin III (10Ea) jako pevnou látku.

TLC: silikagel 60, 50-50 ethylacetát-hexan, $R_f = 0,48$.

Hmotnostní spektrum (FAB, m/z): (M+H) měřeno při 912,4168, teorie pro $C_{51}H_{62}N_1O_{14}$ je 912,4170; 912, 852, 834, 569, 551, 509, 344, 326, 298, 268, 180, 135, 105.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,16 (s); 1,27 (s); 1,60–2,10 (m); 2,24 (s, 3H); 2,30 (m); 2,36 (s, 3H); 2,52 (m); 3,54 (d, 1H); 3,77 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,29 (d, 1H); 4,40 (m, 1H); 4,68 (m, 1H); 4,94 (d, 1H); 5,56 (dd, 1H); 5,68 (d, 1H); 6,15 (t, 1H); 6,28 (s, 1H); 6,47 (d, 1H); 7,37 (m, 5H); 7,50 (t, 2H); 7,61 (t, 1H); 8,10 (d, 2H).

10

Příprava 33: Příprava 13-(N-(3-tetrahydrofuranyloxykarbonyl)- β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (10FA)

- 15 3-(β -Fenylizoserinyl)-baccatin III (11A, příprava 24, 16,8 mg, 0,022 mmol) reaguje s racemickým 3-tetrahydrofuranolsukciniminkarbonátem (5,0 mg, 0,023 mmol), pyridinem (0,05 ml) a dichlormethanem (0,180 ml). Reakční směs se míchá při pokojové teplotě dva dny. Pak se zředí ethylacetátem a promyje 5% vodným kyselým hydrogensíranem sodným a 5% vodným hydrogenuhlíčanem sodným. Organická vrstva se suší a odpaří. To dá směs diastereomerů-, 13-(N-(3-tetrahydrofuranyloxykarbonyl)- β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (10FA).

20

TLC: silikagel 60, 40–60 aceton–hexan, $R_f = 0,16$.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,16 (s); 1,27 (s); 1,68 (s+m); 1,83 (s); 1,90 (m); 2,25 (s+m); 2,37 (s); 2,55 (m); 3,7–4,0 (m); 4,18 (d, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,43 (m, 1H); 4,64 (m, 1H); 4,95 (dd, 1H); 5,09 (m, 1H); 5,30 (m, 1H); 5,67 (m, 2H); 6,28 (s+m, 2H); 7,39 (m, 5H); 7,50 (m, 2H); 7,62 (m, 1H); 8,12 (d, 2H).

30

Příprava 34: Příprava 13-(N-(4-tetrahydropyranyloxykarbonyl)- β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (10GA)

- 35 13-(β -Fenylizoserinyl)-baccatin III (11A, příprava 24, 10 mg, 0,013 mmol) reaguje s 4-tetrahydropyransukciniminkarbonátem (3,3 mg, 0,014 mmol), pyridinem (0,05 ml) a dichlormethanem (0,100 ml). Reakční směs se míchá při pokojové teplotě přes noc. Pak se zředí ethylacetátem a promyje 5% vodným kyselým hydrogensíranem sodným a 5% vodným hydrogenuhlíčanem sodným. Ethylacetátový roztok se suší a odpaří. To dá 10,3 mg surového produktu. Čištění kolonovou chromatografií na silikagelu v (40–60) aceton–hexanu dá čistý 13-(N-(4-tetrahydropyranyloxykarbonyl)- β -fenylizoserinyl)-baccatin III (10GA).

40

TLC: silikagel 60, 40–60 aceton–hexan, $R_f = 0,17$.

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,15 (s); 1,27 (s); 1,5–1,8 (m); 1,68 (s); 1,84 (s); 1,89 (m); 2,1–2,4 (m); 2,25 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 2,49 (d, 1H); 2,55 (m, 1H); 3,08 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,33 (d, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,80 (d+m, 2H); 4,16 (d, 1H); 4,29 (d, 1H); 4,42 (m, 1H); 4,66 (m, 2H); 4,94 (d, 1H); 5,33 (m, 1H); 5,57 (m, 1H); 5,65 (d, 1H); 6,28 (s+m, 2H); 7,37 (m, 5H); 7,51 (m, 2H); 7,61 (m, 1H); 8,14 (d, 2H).

50

Příprava 35: Příprava 13-(N-(t-butylacetyl)- β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (10HA) a 13-(N-(t-butylacetyl)- β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (12CA)

13-(β -Fenylizoserinyl)-baccatin III (11A, příprava 24, 51 mg, 0,068 mmol) se míchá při 0 °C pod dusíkem v suchém pyridinu (1 ml). 0,01 ml (9,1 mg, 0,068 mmol) terc.butylacetylchloridu se

rozpustí v 0,1 ml dichlormethanu. Tento roztok se přidá po kapkách k výchozímu aminu. Reakce se nechá probíhat při 0 °C 3 hodiny a v mrazničce přes noc.

5 Reakční směs se zředí ethylacetátem a promyje 1 M HCl a 5% hydrogenuhličitanem sodným. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří ve vakuu.

Surový produkt se chromatografuje na 7 g silikagelu. Eluuje se 50–50 a 70–30 ethylacetát–hexanem. Odebírají se frakce 2 ml a analyzují TLC. Následující frakce se kombinují a odpaří ve vakuu.

10 Frakce 11–21 nečistý 2'–t-butylacetyl–13–(N–(t-butylacetyl)–β–fenylizoserinyl)–baccatin III (12CA)

Frakce 22–45 13–(N–(t-butylacetyl)–β–fenylizoserinyl)–baccatin III (10HA) bílá pevná látka.

15 (12CA) je ještě nečistý a znovu se chromatografuje na 3 g silikagelu. Eluuje se 10–90 aceton–dichlormethanem. Odebírají se frakce 1 ml a analyzují TLC. Produkt se nachází ve frakcích 11–28. Ty se spojí a odpaří ve vakuu. To dá čistý 2'–t-butylacetyl–13–(N–(t-butylacetyl)–β–fenylizoserinyl)–baccatin III (12CA) jako bílou pevnou látku.

20 Data pro (12CA)

TLC: silikagel, 60–40 ethylacetát–hexan, $R_f = 0,70$.

25 Hmotnostní spektrum (FAB, m/z): (M+H) měřeno při 946,4618, teorie pro $C_{52}H_{68}N_1O_{15}$ je 946,4589; 946, 509, 378, 360, 280, 262, 234, 105, 99, 57, 43.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 0,98 (s); 1,28 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 2,53 (m); 3,81 (d, 1H); 4,19 (d, 1H); 4,31 (d, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,97 (d, 1H); 5,34 (d, 1H); 5,69 (d, 1H); 5,75 (m, 1H); 6,08 (d, 1H); 6,24 (m, 1H); 6,31 (s, 1H); 7,28–7,45 (m, 5H); 7,51 (t, 2H); 7,61 (t, 1H); 8,11 (d, 2H).

Data pro 10HA

35 TLC: silikagel, 60–40 ethylacetát–hexan, $R_f = 0,27$.

Hmotnostní spektrum (FAB, m/z): (M+H) měřeno při 848,3863, teorie pro $C_{46}H_{58}N_1O_{14}$ je 848,3857; 848, 830, 788, 770, 569, 551, 509, 280, 262, 234, 182, 136, 115, 105, 99, 57, 43.

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 0,97 (s); 1,26 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,52 (m, 2H); 3,60 (d, 1H); 3,78 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,29 (d, 1H); 4,39 (m, 1H); 4,65 (m, 1H); 4,93 (d, 1H); 5,55 (dd, 1H); 5,67 (d, 1H); 6,19 (t, 1H); 6,28 (s, 1H); 7,39 (m, 5H); 7,50 (t, 2H); 7,62 (t, 1H); 8,10 (d, 2H).

45 Příprava 36: Příprava 13–(N–(pivaloyl)–β–fenylizoserinyl)–baccatinu III (10IA)

13–(β–Fenylizoserinyl)–baccatin III (11A, příprava 24, 44 mg, 0,06 mmol) se míchá při 0 °C pod dusíkem v suchém pyridinu (1 ml). K tomu se přidá během 5 minut roztok trimethylacetylchloridu (8 mg, 0,06 mmol) v 0,2 ml dichlormethanu. Po 30 minutách reakce TLC ukazuje, že amin zreagoval.

50 Reakční směs se dělí mezi 1 N HCl–ethylacetát. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad síranem sodným a odpaří ve vakuu.

Surový produkt se chromatografuje na 5 g silikagelu. Eluuje se 65–35 ethylacetát–hexanem. Odebírají se frakce 2 ml a analyzují TLC. Produkt se nachází ve frakcích 10–38, které po spojení a vypaření ve vakuu dají titulní sloučeninu.

5

Spektrální údaje ukazují přítomnost malého množství pivalové kyseliny. Produkt se tedy rozpustí v ethylacetátu, promyje 5% hydrogenuhlíčanem sodným, suší nad síranem sodným a odpaří ve vakuu. To dá **10IA** jako bílou pevnou látku.

10 TLC: silikagel 60, 50–50 ethylacetát–hexan, $R_f = 0,29$.

Hmotnostní spektrum (FAB, m/z): ($M+H$) měřeno při 834,3712; teorie pro $C_{45}H_{56}N_1O_{14}$ 834,3700; 834, 816, 774, 569, 551, 509, 387, 327, 266, 248, 220, 190, 105, 57.

15 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ 1,16 (s); 1,23 (s); 2,23 (s, 3H); 2,29 (d, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,51 (m, 1H); 3,77 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,28 (d, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,68 (d, 1H); 4,93 (d, 1H); 5,56 (dd, 1H); 5,66 (d, 1H); 6,17 (m, 1H); 6,28 (s, 1H); 6,54 (d, 1H); 7,35 (m, 5H); 7,49 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 8,10 (d, 2H).

20

Příprava 39: Příprava 7-fluor-13-(N-Cbz- β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (**18**) z 7-fluor-13-(N-Cbz- β -fenylizoserinyl)-2'-troc-baccatinu III (**13BA**)

25 Roztok 7-fluor-13-(N-Cbz- β -fenylizoserinyl)-2-troc-baccatinu III (**13BA**, příklad 3, 0,079 g) v 9:1 methanol/octové kyselině (20 ml) a ethylacetátu (8 ml) se míchá se 153 mg aktivovaného zinku při pokojové teplotě 2 hodiny. Po zpracování se surový produkt chromatografuje na silikagelu, eluuje se 40% ethylacetát–hexanem, což dá 7-fluor-13-(N-Cbz- β -fenylizoserinyl)-baccatin III (**18**).

30 Hmotnostní spektrum 886, 571, 511, 371, 347, 329, 316, 298, 105, 91 m/z .

Příprava 40: Příprava 7-fluor-13-(β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (**19**)

35 7-Fluor-13-(N-Cbz- β -fenylizoserinyl)-baccatin III (**18**, příprava 39, 23,5 mg, 0,027 mmol) se rozpustí v 3 ml absolutního ethanolu a k roztoku se přidá 7 mg 10% paládia na uhlíku a hydrogenuje se za atmosférického tlaku při pokojové teplotě 4,5 hodiny. Úbytek výchozího materiálu se sleduje TLC. Reakční směs se zfiltruje celitem, celit se promývá ethylacetátem. Kombinovaný filtrát a promývání se odpaří ve vakuu. Zbytek se dvakrát spojí s ethylacetát–hexanem a odpaří ve vakuu. 7-Fluor-13-(β -fenylizoserinyl)-baccatin III (**19**) se dostane jako bílá pevná látka.

40

TLC: silikagel 60, 50–50 ethylacetát–hexan, $R_f = 0,11$.

45 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ 2,20 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,54 (m, 1H); 3,99 (d, 1H); 4,24 (d, 1H); 4,27–4,42 (m, 3H); 4,55 (dd, $J = 48$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H); 4,99 (d, 1H); 5,72 (d, 1H); 6,11 (m, 1H); 6,55 (s, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,39 (m, 4H); 7,51 (m, 2H); 7,64 (m, 1H); 8,08 (d, 2H).

50 Příprava 41: Příprava 7-fluor-13-(N-Boc- β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (**20**) a 7-fluor-2'-Boc-13-(N-Boc- β -fenylizoserinyl)-baccatinu III (**13CA**)

7-Fluor-13-(β -fenylizoserinyl)-baccatin III (**19**, příprava 40, 0,027 mmol) se rozpustí za míchání při pokojové teplotě pod dusíkem v čerstvě destilovaném THF (0,2 ml). K tomu se přidá

di-*t*-butyldikarbonát (6 mg, 0,027 mmol) a triethylamin (0,004 ml, 0,029 mmol). Reakce se nechá probíhat 20 hodin.

- 5 Reakční směs se dělí mezi ethylacetát-solanku. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří ve vakuu.

Surový produkt se chromatografuje se na 3 g silikagelu. Eluuje se 30–70 ethylacetát-hexanem, dokud nevyjde první produkt. Pak se přejde na 50–50 ethylacetát-hexan. Odebírají se frakce 1 ml a analyzují TCL. Následující frakce se kombinují a odpaří ve vakuu.

10

Frakce 16–30 **13CA**

Frakce 32–46 **20**

- 15 Data pro **13CA**

TLC: silikagel, 50–50 ethylacetát-hexan, $R_f = 0,83$.

- 20 Hmotnostní spektrum (FAB, m/z): 952 ($M+H$), 878, 822, 778, 571, 511, 389, 329, 106, 162, 105, 57.

- 25 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ 1,17 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,25 (s, 9H); 1,90 (s, 9H); 2,08 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,0–2,7 (m, 4H); 4,02 (d, 1H); 4,24 (d, 1H); 4,36 (d, 1H); 4,59 (dd, $J = 48$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H); 4,77 (bs, 1H); 5,02 (d, 1H); 5,22 (bs, 1H); 5,68 (m, 1H); 5,77 (d, 1H); 6,27 (m, 1H); 6,57 (s, 1H); 7,27–7,70 (m, 9H); 8,09 (d, 2H).

Data pro **20**

- 30 TLC: silikagel, 50–50 ethylacetát-hexan, $R_f = 0,54$.

Hmotnostní spektrum (FAB, m/z): ($M+H$) měřeno při 852,3638, teorie pro $C_{45}H_{55}F_1N_1O_{14}$ je 852,3606, 852, 796, 752, 692, 674, 571, 511, 389, 347, 329, 105, 57, 43,

- 35 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ 1,17 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,34 (s, 9H); 2,22 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 2,0–2,7 (m, 4H); 3,36 (m, 1H); 4,04 (d, 1H); 4,28 (d, 1H); 4,37 (d, 1H); 4,48–4,68 (m, 2H); 5,01 (d, 1H); 5,30 (m, 1H); 5,45 (m, 1H); 5,76 (d, 1H); 6,21 (m, 1H); 6,56 (s, 1H); 7,30–7,70 (m, 9H); 8,13 (d, 2H).

- 40 Příprava 42: Příprava 13-(*N*-benzyloxykarbonyl- β -fenylizoserinyl)-7-deoxy-7 β ,8 β -methanobaccatinu III (**21**) z 13-(*N*-benzyloxykarbonyl- β -fenylizoserinyl)-2'-trac-7-deoxy-7 β ,8 β -methanobaccatinu III (**14BA**)

- 45 Roztok 13-(*N*-benzyloxykarbonyl- β -fenylizoserinyl)-2'-trac-7-deoxy-7 β ,8 β -methanobaccatinu III (**14BA**, příklad 3, 0,040 g) v 9:1 methanol/octové kyselině (10 ml) se míchá s 144 mg aktivovaného zinku při pokojové teplotě 3 hodiny. Po zpracování se surový produkt chromatografuje na silikagelu, eluuje se 40% ethylacetát-hexanem, což dá 13-(*N*-benzyloxykarbonyl- β -fenylizoserinyl)-7-deoxy-7 β ,8 β -methanobaccatin III (**21**).

- 50 Hmotnostní spektrum nalezeno 866,3423, $C_{48}H_{51}N_1O_{14}+H$ vyžaduje 866,3388, 848, 806, 788, 551, 533, 491, 105, 91 m/z .

Příprava 43: Příprava 13-(β -fenylizoserinyl)-7-deoxy-7 β ,8 β -methanobaccatinu III (**22**)

- 13-(N-Benzyloxykarbonyl- β -fenylizoserinyl)-7-deoxy-7 β ,8 β -methanobaccatin III (**21**, příprava 42, 14 mg, 0,016 mmol) se rozpustí v 2 ml absolutního ethanolu a k roztoku se přidá 5 mg 10% paládia na uhlíku a hydrogenuje se za atmosférického tlaku při pokojové teplotě 6 hodin.
- 5 Reakce se sleduje TLC a po skončení se reakční směs zfiltruje celitem, celit se promývá ethylacetátem. Kombinovaný filtrát a promývání se odpaří ve vakuu. Zbytek se dvakrát spojí s ethylacetát-hexanem a odpaří, což dá **22** jako bílou pevnou látku. Skladuje se v mrazničce přes noc, aby se použila v přípravě 44.
- 10 TLC: silikagel 60, 50–50 ethylacetát-hexan, R_f = skvrna od počátku po desce
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 5,62 (d, 1H); 6,11 (t, 1H); 6,31 (s, 1H); 7,39 (m); 7,53 (m, 2H); 7,66 (m, 1H); 8,08 (d, 2H).
- 15 Příprava 44: Příprava 13-(N-Boc- β -fenylizoserinyl)-7-deoxy-7 β ,8 β -methano-baccatinu III (**23**) a 13-(N-Boc-2'-Boc- β -fenylizoserinyl)-7-deoxy-7 β ,8 β -methano-baccatinu III (**14CA**)
- 0,016 mmol **22** (příprava 44) se rozpustí za míchání pod dusíkem v suchém THF (0,12 ml). K tomu se přidá di-*t*-butyldikarbonát (3,5 mg, 0,016 mmol) v suchém THF (0,05 ml) a triethylamin (0,0025 ml, 0,018 mmol) v suchém THF (0,015 ml). Reakce se nechá probíhat 27 hodin, TLC ukazuje, že reakce téměř skončila.
- 20 Reakční směs se dělí mezi ethylacetát-solanku. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří ve vakuu.
- 25 Surový produkt se chromatografuje se na 3 g silikagelu. Eluuje se gradientem od 30–70 do 50–50 ethylacetát-hexanu. Odebírají se frakce 1 ml a analyzují TLC. Následující frakce se kombinují a odpaří ve vakuu.
- 30 Frakce 16–30 **14CA**
- Frakce 33–53 **23**
- 35 **23** není zcela čistý a znovu se chromatografuje na 1 g silikagelu. Eluuje se gradientem od 30–70 do 50–50 ethylacetát-hexanu. Odebírají se frakce 0,5 ml a analyzují TCL. Čistý produkt se nachází ve frakcích 11–25. Ty se spojí a odpaří ve vakuu. To dá žádaný produkt jako 4 mg bílé pevné látky.
- 40 Data pro **14CA**
- TLC: silikagel, 50–50 ethylacetát-hexan, R_f = 0,87.
- Hmotnostní spektrum (FAB, m/z): 858, 803, 798, 551, 491, 369, 327, 206, 105, 57.
- 45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,25 (s); 2,01 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,43 (m); 4,01 (d, 1H); 4,07 (d, 1H); 4,28 (d, 1H); 4,70 (m, 2H); 5,18 (bs, 1H); 5,64 (m, 2H); 6,25 (m, 2H); 6,33 (s, 1H); 7,39 (m, 5H); 7,51 (m, 2H); 7,64 (m, 1H); 8,09 (d, 2H).
- 50 Data pro **23**
- TLC: silikagel, 50–50 ethylacetát-hexan, R_f = 0,77.
- Hmotnostní spektrum (FAB, m/z): (M+H) měřeno 832,3588, teorie pro $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_1\text{O}_{14}$ je 832,3544,
- 55 832, 814, 776, 732, 714, 696, 672, 551, 491, 105, 57.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,28 (s); 1,37 (m); 1,68 (m); 1,85 (s); 2,10 (m); 2,21 (s, 3H); 2,26 (m); 2,39 (s, 3H); 2,47 (m); 3,30 (m, 1H); 4,06 (m, 2H); 4,31 (d, 1H); 4,63 (m, 1H); 4,74 (d, 1H); 5,30 (m, 1H); 5,36 (d, 1H); 5,66 (d, 1H); 6,28 (m, 1H); 6,33 (s, 1H); 7,37 (m, 5H); 7,51 (m, 2H); 7,61 (m, 1H); 8,15 (d, 2H).

Příprava 45: Příprava 13-(N-β-fenylizoserinyl)-7-deoxy-7β,8β-methanobaccatinu III, 13-(N-β-fenylizoserinyl)-baccatinu III N-fenylmočoviny (10JA)

13-(β-Fenylizoserinyl)-baccatin III (11A, příprava 24, 48 mg, 0,064 mmol) se rozpustí v THF (0,700 ml). K tomu se přidá fenylizokyanát (0,0065 ml, 0,060 mmol). TLC ukazuje, že nezůstal žádný amin. Reakční směs se zředí ethylacetátem a extrahuje nasyceným CuSO₄. Organická vrstva se zfiltruje síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Chromatografuje se na 5 g silikagelu plněného 1:1 ethylacetát-hexanem. Kolona se eluuje 20 ml 1:1 ethylacetát-hexanem, 20 ml 3:2 ethylacetát-hexanem a 20 ml 2:1 ethylacetát-hexanem. Odebírají se frakce 3 ml. Žádaný produkt se nachází ve frakcích 17–31.

Hmotnostní spektrum (FAB– vysoké rozlišení). Teorie 869,3496, nalezeno 869,3512

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,13 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,81 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,27 (m); 2,37 (s, 3H); 2,51 (m, 1H); 2,66 (m, 1H); 3,76 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,28 (d, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,67 (m, 1H); 4,93 (d, 1H); 5,49 (dd, 1H); 5,67 (d, 1H); 6,21 (m, 1H); 6,27 (s, 1H); 6,93 (m, 2H); 7,07 (m, 2H); 7,19 (m, 3H); 7,26–7,40 (m); 7,48 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 8,10 (d, 2H).

Příprava 46: Příprava N-debenzoyl-N-(t-butyl)aminokarbonyl-taxolu, 13-β-fenylizoserinyl-baccatinu III N-t-butylmočoviny (10KA)

N-Debenzoyl-N-(t-butyl)aminokarbonyl-taxol (11A, příprava 24, 51 mg, 0,07 mmol) se rozpustí v THF (0,700 ml). K tomu se přidá t-butylizokyanát (0,007 ml, 0,061 mmol). TLC ukazuje, že zůstal nějaký amin, tak se přidá dalších 0,003 ml. To se opakuje ještě dvakrát, pokud TLC neukazuje jen málo aminu (0,003 ml a 0,004 ml). Roztok se koncentruje ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na 5 g silikagelu plněného 1:1 ethylacetát-hexanem. Kolona se eluuje 50 ml 1:1 ethylacetát-hexanem, 250 ml 3:2 ethylacetát-hexanem a 250 ml 2:1 ethylacetát-hexanem. Odebírají se frakce 3 ml. Žádaný produkt se nachází ve frakcích 21–40.

Hmotnostní spektrum (FAB– vysoké rozlišení) Teorie 849,3809, nalezeno 849,3809

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,14 (s, 3H); 1,22 (s); 1,24 (s) 1,83 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 2,50 (m, 1H); 3,77 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,29 (d, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 4,94 (d, 1H); 5,29 (m, 2H); 5,67 (d, 1H); 6,18 (m, 1H); 6,29 (s, 1H); 7,33 (m, 5H); 7,49 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 8,09 (d, 2H).

Příprava 47: Příprava 13-N-(1-methyl-1-cyklohexamid-β-fenylizoserinyl)-baccatinu III, 13-N-(1-methyl-1-cyklohexanoyl)-β-fenylizoserinyl-baccatinu III (10MA)

13-(β-Fenylizoserinyl)-baccatin III (11A, příprava 24, 30 mg, 0,04 mmol) se rozpustí v pyridinu (0,400 ml) a ochladí na 0 °C. K tomu se přidá vychlazený 1-methyl-1-cyklohexylkarbonylchlorid (0,020 ml, 300 mg na 1 ml dichlormethanu, 0,037 mmol). TLC ukazuje, že zůstal nějaký amin, tak se přidá dalších 0,010 ml. TLC ukazuje jen málo zbylého aminu. Reakční směs se zředí ethylacetátem a extrahuje nasyceným CuSO₄. Organická vrstva se zfiltruje síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Chromatografuje se na 3 g silikagelu plněného 1:1 ethylacetát-hexanem.

Kolona se eluuje 50 ml 1:1 ethylacetát–hexanem, 20 ml 3:2 ethylacetát–hexanem. Odebírají se frakce 2 ml. Žádaný produkt se nachází ve frakcích 11–28.

Hmotnostní spektrum (FAB– vysoké rozlišení) Teorie 874,4013; nalezeno 874,4011

5

¹H–NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,12 (s, 3H); 1,15 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,81 (s, 3H); 1,87 (m, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,54 (m, 1H); 3,78 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,29 (d, 1H); 4,40 (m, 1H); 4,70 (d, 1H); 4,94 (d, 1H); 5,61 (dd, 1H); 5,67 (d, 1H); 6,19 (m, 1H); 6,28 (s, 1H); 6,51 (ds, 1H); 7,38 (m, 5H); 7,50 (m, 2H); 7,61 (m, 1H); 8,11 (d, 2H).

10

Příprava 48: Příprava 13–N–(1–fenyl–1–cyklopentamid–β–fenylizoserinyl)–baccatinu III, 13–N–(1–fenyl–1–cyklopentanoyl)–β–fenylizoserinyl)–baccatinu III (10NA)

15 13–(β–Fenylizoserinyl)–baccatin III (11A, příprava 24, 26 mg, 0,035 mmol) se rozpustí v pyridinu (0,400 ml) a ochladí na 0 °C. K tomu se přidá vychlazený 1–fenyl–1–cyklopentyl–karbonylchlorid (0,020 ml, 350 mg na 1 ml dichlormethanu, 0,033 mmol). TLC ukazuje, že zůstal nějaký amin, tak se přidá dalších 0,020 ml. TLC neukazuje žádný amin. Reakční směs se zředí ethylacetátem a extrahuje nasyceným CuSO₄. Organická vrstva se zfiltruje síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Chromatografuje se na 3 g silikagelu plněného 1:1 ethylacetát–hexanem. Kolona se eluuje 50 ml 1:1 ethylacetát–hexanem a 25 ml 3:2 ethylacetát–hexanem. Odebírají se frakce 2 ml. Žádaný produkt se nachází ve frakcích 12–29.

20

Hmotnostní spektrum (FAB– vysoké rozlišení) Teorie 922,4013, nalezeno 922,4022

25

¹H–NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,16 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,77 (s, 3H); 1,60–2,10 (m); 2,25 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,25–2,65 (m); 3,75 (d, 1H); 4,19 (d, 1H); 4,28 (d, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,59 (d, 1H); 4,92 (d, 1H); 5,49 (dd, 1H); 5,66 (d, 1H); 6,10 (m, 2H); 6,26 (s, 1H); 7,08 (m, 2H); 7,29 (m); 7,53 (m, 2H); 7,63 (m, 1H); 8,12 (d, 2H).

30

Příprava 49: Příprava 13–(N–ftalimido–β–fenyl–izoserinyl)–baccatinu III, 13–(β–fenyl–izoserinyl)–baccatinu III N–ftalimidu (10PA)

35 13–(β–Fenylizoserinyl)–baccatin III (11A, příprava 24, 29 mg, 0,04 mmol) se rozpustí v pyridinu (0,400 ml) a karbetoxyftalimidu (15 mg, 0,07 mmol). Reakce se sleduje TLC a po 72 hodinách se nepozoruje žádný amin. Reakční směs se zředí ethylacetátem a extrahuje nasyceným CuSO₄. Organická vrstva se zfiltruje síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Chromatografuje se na 4 g silikagelu plněného 1:1 ethylacetát–hexanem. Kolona se eluuje 20 ml 1:1 ethylacetát–hexanem, 20 ml 3:2 ethylacetát–hexanem, 20 ml 2:1 ethylacetát–hexanem a 20 ml 4:1 ethylacetát–hexanem. Odebírají se frakce 2 ml. Žádaný produkt se nachází ve frakcích 16–28.

40

¹H–NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,09 (s, 3H); 1,16 (s, 3H); 1,81 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 2,52 (m, 2H); 3,76 (d, 1H); 4,15 (d, 1H); 4,28 (d, 1H); 4,41 (m, 2H); 4,96 (d, 1H); 5,31 (m, 1H); 5,61 (d, 1H); 5,76 (d, 1H); 6,08 (m, 1H); 6,24 (s, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,36 (m, 2H); 7,52 (m, 4H); 7,66 (m, 1H); 7,80 (m, 4H); 8,10 (d, 2H).

45

Příprava 50: Příprava N–debenzoyl–N–(t–butyl)aminothiokarbonyltaxolu (10LA)

50

13–(β–Fenylizoserinyl)–baccatin III (11A, příprava 24, 24 mg, 0,032 mmol) se míchá při pokojové teplotě pod dusíkem v suchém THF (0,2 ml). K tomu se přidá t–butyl–izothiokyanát (0,004 ml, 0,032 mmol). Po 5 hodinách TLC ukazuje, že reakce neskončila. Přidají se další 0,004 ml t–butyl–izothiokyanátu a reakce se nechá probíhat přes noc. Surový produkt se nanese

na 0,5 g silikagelu a chromatografuje se na 3 g silikagelu. eluuje se 60–40 ethylacetát–hexanem. Odebírají se frakce 3 ml a analyzují TLC. Frakce 7–20 obsahují produkt. Ty se kombinují a odpaří ve vakuu, aby daly žádaný produkt.

5 TLC: silikagel 60; 60–40 ethylacetát–hexan, $R_f = 0,40$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,14 (s, 3H); 1,40 (s, 9H); 1,80 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 3,50 (s, 1H); 3,80 (d, 1H); 4,23 (m, 2H); 4,40 (bs, 1H); 4,86 (s, 1H); 4,93 (d, 1H); 5,66 (d, 1H); 6,18 (s, 1H); 6,27 (s, 1H); 6,28–6,40 (m, 2H); 6,59 (d, 1H); 7,30–7,54 (m, 7H); 7,58 (t, 1H); 8,09 (d, 2H)

Hmotnostní spektrum (FAB–, m/z) ($M+H$) měřeno při 865,3577, teorie pro $\text{C}_{45}\text{H}_{57}\text{F}_1\text{N}_2\text{O}_{13}\text{S}$ je 865,3581; 865, 569, 509, 297, 279, 251, 133, 105, 77, 57.

15

Příprava 51: Příprava taxoteru (**10BF**) z 10–acetyl taxoteru (**10BA**)

10–Acetyl taxoter (**10BA**, příprava 1, 25 mg, 0,029 mmol) se míchá při pokojové teplotě pod dusíkem v 95% ethanolu. K tomu se přidají 2 kapky bezvodého hydrazinu. Reakce se nechá probíhat 1,5 hodiny, kdy TLC ukazuje, že reakce téměř skončila. Reakční směs se dělí mezi vodu a dichlormethan. Vodná vrstva se reextrahuje dichlormethanem. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří ve vakuu.

25 Surový produkt se chromatografuje se na 3 g silikagelu. Eluuje se gradientem od 70–30 ethylacetát–hexanem. Odebírají se frakce 1 ml a analyzují TLC. Frakce 14–28 obsahují produkt. Ty se kombinují a odpaří ve vakuu.

TLC: silikagel 60; 70–30 ethylacetát–hexan, $R_f = 0,33$.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,12 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,34 (s, 9H); 1,74 (s, 3H); 1,85 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,56 (m, 1H); 3,53 (bs, 1H); 3,53 (bs, 1H); 3,90 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,21 (m, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,32 (s, 1H); 4,62 (bs, 1H); 4,94 (d, 1H); 5,23 (s, 1H); 5,28 (bs, 1H); 5,52 (d, 1H); 5,66 (d, 1H); 6,20 (t, 1H); 7,25–7,45 (m, 6H); 7,50 (t, 2H); 7,61 (t, 1H); 8,11 (d, 2H).

35

Příprava 52: Příprava 13–(β –fenylizoserinyl)–baccatin III N–t–amyluretanu (**10RA**)

Část A t–Amyl–4–nitrofenylkarbonátu

40 Roztok t–amylalkoholu (0,54 ml, 5,0 mmol) v pyridinu (1 ml) reagoval při 0 °C s 4–nitro–fenyl–chlormravenčanem (1,00 g, 4,97 mmol). Po přidání 1,5 ml dichlormethanu se reakční směs míchala při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs se zředila toluenem a zfiltrovala. Nečistoty krystalovaly z dichlormethan–hexanu.

45 NMR δ 0,981 (t, 3H); 1,54 (s, 6H); 1,88 (q, 2H); 7,36 (d, 2H); 8,28 (d, 2H)

Část B

- 13-(β-Fenyлизoserinyl)-baccatin III (11A, příprava 24, 29 mg, 0,039 mmol) a t-amyl-4-nitro-fenylkarbonát (13 mg, 0,051 mmol) se míchají při pokojové teplotě pod dusíkem v pyridinu (0,10 ml) 3 dny. Reakční směs se zředí ethylacetátem a promyje se 5% vodným NaHSO₄. Ethylacetátový roztok se suší nad bezvodým síranem sodným, odpaří se a chromatografuje se na koloně silikagelu (3 g, síto 230–400). Kolona se eluuje směsí ethylacetát–hexan. Žádaný produkt není zcela čistý a proto se znovu chromatografuje soustavou aceton–hexan.
- ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 0,86 (t, 3H); 1,15 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,29 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 1,68 (s, 3H); 1,85 (s+m, 4H); 2,25 (s+m, 4H); 2,38 (s, 3H); 2,53 (m, 2H); 3,37 (d, 1H); 3,80 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 4,95 (d, 1H); 5,30 (m, 1H); 5,40 (m, 1H); 5,67 (d, 1H); 6,24 (m, 1H); 6,29 (s, 1H); 7,31–7,68 (m, 8H); 8,11 (d, 2H)
- ¹³C-NMR (CDCl₃, TMS) δ 8,16; 9,53; 14,85; 20,85; 21,86; 22,61; 25,25; 25,71; 25,91; 26,73; 33,22; 35,42; 35,56; 43,18; 45,59; 56,05; 58,53; 72,14; 72,36; 73,57; 74,94; 75,55; 76,44; 79,03; 79,28; 81,05; 82,68; 84,37; 126,67; 128,05; 128,68; 128,84; 128,91; 130,16; 132,95; 133,69; 138,28; 142,28; 155,25; 167,03; 170,16; 171,27; 172,92; 203,66.
- MS (FAB): (m+H)⁺ = 864. Hlavní ionty m/z 794, 569, 527, 509, 345, 327.

Příprava 53: Příprava 13-(β-fenyлизoserinyl)-baccatin III N-neopentyluretanu (10UA)

Část A:

Příprava neopentyl-4-nitrofenylkarbonátu

- Roztok neopentylalkoholu (0,54 ml, 5,01 mmol), pyridinu (1 ml), 4-nitrofenyl-chlormravenčanu (1,00 g, 4,97 mmol) a destilovaného THF (2 ml) v baňce sušené plamenem se míchá při pokojové teplotě 40 hodin. Reakční směs se zředí hexanem, zfiltruje se a odpaří. Produkt se chromatografuje na silikagelu směsí ethylacetát–hexan. Produkt z kolony se čistí krystalizací z dichlor-methan–hexanu.

- ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,02 (s, 9H); 3,99 (s, 2H); 7,39 (d, 2H); 8,29 (d, 2H);

Část B

- 13-(β-Fenyлизoserinyl)-baccatin III (11A, příprava 24, 20 mg, 0,027 mmol) a neopentyl-4-nitrofenylkarbonát (7,4 mg, 0,031 mmol) se míchají při pokojové teplotě pod dusíkem v pyridinu (0,080 ml) přes noc. Reakční směs se zředí ethylacetátem a promyje se 5% vodným NaHSO₄. Organický roztok se suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje se. Surový produkt se dvakrát chromatografuje na silikagelu, po prvé aceton–hexanem, po druhé ethylacetát–hexanem. To dá žádaný produkt.
- ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 0,82 (s, 9H); 1,15 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,68 (s, 3H); 1,84 (s+m, 4H); 2,25 (s+m, 4H); 2,38 (s, 3H); 2,52 (m, 2H); 3,40 (d, 1H); 3,61 (d, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,79 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,29 (d, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,66 (m, 1H); 4,94 (d, 1H); 5,33 (m, 1H); 5,59 (m, 1H); 5,66 (d, 1H); 6,28 (s+m, 2H); 7,30–7,70 (m, 8H); 8,12 (d, 2H)
- ¹³C-NMR (CDCl₃, TMS) δ 9,45; 14,74; 20,73; 21,79; 22,47; 26,09; 26,72; 32,32; 35,46; 43,05; 45,50; 56,38; 58,45; 72,03; 73,47; 74,57; 75,42; 76,36; 79,01; 81,00; 84,28; 126,61; 128,09; 128,58; 128,79; 128,96; 130,11; 132,97; 133,61; 138,10; 141,97; 156,30; 166,91; 170,23; 171,14; 172,47; 203,50

MS (FAB): $(m+H)^+ = 864$. Hlavní ionty m/z 569, 551, 509, 327, 296, 250.

- 5 Příprava 54: Příprava 13-(β -fenylizoserinyl)-baccatin III N-(2-chlor-1,1-dimethyl-ethyl)-uretanu (10SA)

Část A

- 10 Roztok 1-chlor-2-methyl-2-propanolu (0,51 ml, 5,0 mmol), 4-nitrofenyl-chlormravenčanu (0,999 g, 5,0 mmol), pyridinu (0,400 ml, 5,0 mmol) a THF (2 ml) v suché baňce se míchá při pokojové teplotě 40 hodin. Reakční směs se zředí hexanem a zfiltruje se. Filtrát se odpaří a rekrytalizuje z dichlormethan-hexanu, aby dostal žádaný produkt.

- 15 NMR ($CDCl_3$, TMS) δ 1,64 (s, 6H); 3,87 (s, 2H); 7,38 (d, 2H); 8,28 (d, 2H)

Část B

- 20 13-(β -Fenylizoserinyl)-baccatin III (11A, příprava 24, 28 mg, 0,037 mmol) a chlor-*t*-butyl-4-nitrofenylkarbonát (12,0 mg, 0,044 mmol) se míchají při pokojové teplotě v pyridinu (0,10 ml) přes noc. Reakční směs se zředí ethylacetátem a promyje se 5% vodným $NaHSO_4$. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a odpaří se. Surový produkt se čistí kolonovou chromatografií na silikagelu ve směsích aceton-hexan.

- 25 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ 0,82 (s, 9H); 1,15 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,68 (s, 3H); 1,84 (s+m, 4H); 2,25 (s+m, 4H); 2,38 (s, 3H); 2,52 (m, 2H); 3,40 (d, 1H); 3,61 (d, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,79 (d, 1H); 4,18 (d, 1H); 4,29 (d, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,66 (m, 1H); 4,94 (d, 1H); 5,33 (m, 1H); 5,59 (m, 1H); 5,66 (d, 1H); 6,28 (s+m, 2H); 7,30–7,70 (m, 8H); 8,12 (d, 2H)

- 30 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, TMS) 9,45; 14,74; 20,73; 21,79; 22,47; 26,09; 26,72; 31,32; 35,46; 43,05; 45,50; 56,38; 58,45; 72,03; 73,47; 74,57; 75,42; 76,36; 79,02; 81,00; 84,28; 126,61; 128,09; 128,58; 128,79; 128,96; 130,11; 132,97; 133,61; 138,10; 141,97; 156,30; 166,91; 170,23; 171,14; 172,47; 203,50.

- 35 MS (FAB): $(m+H)^+ = 864$. Hlavní ionty m/z 569, 551, 509, 327, 296, 250.

Příprava 55: Příprava 13-(β -fenylizoserinyl)-baccatin III N-(3-methyl-3-pentyl)-uretanu (10TA)

40

Část A:

Příprava 3-methyl-3-pentyl-4-nitrofenylkarbonátu

- 45 Směs 3-methyl-3-pentanolu (0,62 ml, 5,0 mmol), pyridinu (1 ml), 4-nitrofenyl chlormravenčanu (1,01 g, 5,0 mmol) a THF (2 ml) se míchá při pokojové teplotě 40 hodin. Přidají se 2 ml acetonitrilu a míchání se nechá probíhat přes noc. Reakční směs se zředí hexanem, zfiltruje se a odpaří. Produkt se chromatografuje na silikagelu směsí ethylacetát-hexan.

- 50 NMR ($CDCl_3$, TMS) δ 0,95 (t, 6H); 1,50 (s, 3H); 1,90 (m, 4H); 7,35 (d, 2H); 8,27 (d, 2H)

Část B

13-(β-Fenylizoserinyl)-baccatin III (**11A**, příprava 24, 32 mg, 0,043 mmol) a 3-methyl-3-pentyl-4-nitrofenylkarbonát (12,5 mg, 0,047 mmol) se míchají při pokojové teplotě v pyridinu (0,15 ml) 60 hodin. Reakční směs se zředí ethylacetátem a promyje se 5% vodným NaHSO₄, suší se nad bezvodým síranem sodným a odpaří. Produkt se čistí kolonovou chromatografií na silikagelu ve směsích aceton-hexan.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 0,76 (t, 6H); 1,15 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,50–1,98 (3s+m, 12H); 2,25 (s+m, 5H); 2,38 (s, 3H); 2,53 (m, 2H); 3,37 (bs, 1H); 3,80 (d, 1H); 4,17 (d, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,64 (m, 1H); 4,95 (d, 1H); 5,29 (m, 1H); 5,42 (m, 1H); 5,66 (d, 1H); 6,24 (m, 1H); 6,29 (s, 1H); 7,30–7,70 (m, 8H); 8,11 (d, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS) δ 7,61; 9,27; 14,58; 20,58; 21,63; 22,35; 22,58; 26,46; 30,18; 30,26; 35,15; 35,29; 42,91; 45,31; 55,68; 58,26; 71,88; 72,13; 73,27; 74,71; 75,29; 76,31; 78,78; 80,79; 84,10; 84,95; 126,38; 127,77; 128,41; 128,58; 128,81; 129,90; 132,71; 133,41; 138,06; 142,03; 154,86; 166,70; 169,88; 171,00; 172,68; 203,40.

MS(FAB): (m+H)⁺ = 878. Hlavní ionty m/z 794, 569, 527, 509, 345, 327.

Příprava 56: Příprava methylesteru N-(t-butylaminokarbonyl)-β-fenylizoserinu (**3K**)

(2R,3S)-β-Fenylizoserinmethylester (4,35 g, 22 mmol) se rozpustí v suchém THF (100 ml) a baňka se ochladí na 0 °C. K roztoku se přidá t-butylizokyanát (2,8 ml, 25 mmol). Po 15 minutách TLC ukazuje nějaký výchozí materiál, tak přidá dalších 0,5 ml izokyanátu. Po 1 hodině TLC neukazuje žádný výchozí materiál, tak se rozpouštědlo koncentruje ve vakuu. Zbývá methylester N-(t-butylaminokarbonyl)-β-fenylizoserinu (**3K**).

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

Hmotnostní spektrum (FAB-vysoké rozlišení) Teorie pro C₁₅H₂₂N₂O₄+H: 295,1658, nalezeno 295,1663

Příprava 57: Příprava methylesteru (4S,5R)-N-(t-butylaminokarbonyl)-2-(2,4-dimethoxy-fenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**5Ka** i **5Kb**)

Methylester N-(t-butylaminokarbonyl)-β-fenylizoserinu (**3K**, příprava 56, 68 mg, 0,23 mmol) se rozpustí v suchém THF (5 ml) a roztok reaguje s 2,4-dimethoxybenzaldehyddimethylacetalem (0,070 g, 0,33 mmol) a pyridinium p-toluensulfonátem (6 mg, 0,02 mmol). Roztok se zahřívá na reflux. Asi 2 ml rozpouštědla se během 45 minut třikrát oddestiluje s náhradou 2 ml čerstvého THF. Zde TLC neukazuje žádaný výchozí materiál, tak se rozpouštědlo koncentruje ve vakuu. Chromatografuje se na 7 g silikagelu plněného v 1:3 ethylacetát-hexanu. Kolona se eluuje 80 ml 1:3 ethylacetát-hexanu, 45 ml 1:2 ethylacetát-hexanu, 30 ml 2:3 ethylacetát-hexanu a 30 ml 1:1 ethylacetát-hexanu. Odebírají se frakce 3 ml.

Méně polární izomer methylester (4S,5R)-N-(t-butylaminokarbonyl)-2-(2,4-dimethoxy-fenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**5Ka**) se nalézá ve frakcích 21–31.

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

Hmotnostní spektrum (FAB–vysoké rozlišení) Teorie pro $C_{24}H_{31}N_2O_6+H$: 443,2182, nalezeno 443,2172.

Více polární izomer methylester (4S,5R)-N-(t-butylaminokarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**5Kb**) se nalézá ve frakcích 33–42.

Protonová NMR ($CDCl_3$, TMS) δ 0,99 (m, 9H); 3,53 (m, 3H); 3,81 (m, 3H); 3,88 (m, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 5,45 (m, 1H); 6,48 (m, 2H); 6,79 (m, 1H); 7,25–7,50 (m)

Hmotnostní spektrum (FAB–vysoké rozlišení) Teorie pro $C_{24}H_{31}N_2O_6+H$: 443,2182, nalezeno 443,2180.

Příprava 58: Příprava draselné soli (4S,5R)-N-(t-butylaminokarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**6Ka**) a volné kyseliny (**7Ka**)

Méně polární izomer methylester (4S,5R)-N-(t-butylaminokarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**5Ka**, příprava 57, 100 mg, 0,23 mmol) se míchá při pokojové teplotě v 3 ml methanolu. K roztoku se přidá voda (0,1 ml) a uhličitán draselný (0,043 g, 0,31 mmol). Po 1 hodině TLC neukazuje žádný výchozí materiál. Skladuje se v mrazničce přes noc. Příští ráno se rozpouštědlo odpaří, což dá draselnou sůl (4S,5R)-N-(t-butylaminokarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**6Ka**).

Protonová NMR (d_6 -DMSO) δ 1,20 (s, 9H); 3,51 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 4,32 (d, 2H); 4,80 (s, 1H); 5,29 (d, 1H); 6,60–6,68 (m, 2H); 6,71 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,35 (5,1H); 7,45 (t, 2H); 7,53 (d, 2H).

Příprava 59: Příprava (4S,5R)-N-(t-butylaminokarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**7Ka**)

Draselná sůl (4S,5R)-N-(t-butylaminokarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**6Ka**, příprava 58) se dělí mezi dichlormethan a vodu obsahující 0,9 ml 1M HCl. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje dichlormethanem. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří. To zanechá (4S,5R)-N-(t-butylaminokarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**7Ka**) jako bílou pevnou látku.

Příprava 60: Příprava 7-TES-baccatin III esteru 13-(4S,5R)-N-(t-butylamino-karbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**9KaA**)

(4S,5R)-N-(t-Butylaminokarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylová kyselina (**7Ka**, příprava 59, 1,07 mmol) se rozpustí v 1,5 ml dichlormethanu a 3 ml toluenu. K tomu se přidá 7-TES-baccatin III (0,500 g, 0,71 mmol, **8A**), DMAP (45 mg, 0,36 mmol) a DCC (240 mg, 1,15 mmol). Reakční směs se míchá pod dusíkem při pokojové teplotě 1 hodinu. Vzniklý močovinový pobočný produkt se odstraní filtrací a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na 80 g silikagelu. Eluuje se 25–75 ethylacetát–hexanem (200 ml) a 33–67 ethylacetát–hexanem (1 l). Odebírají se frakce 20 ml a analyzují TCL. Frakce 28–47, které obsahují žádaný produkt, se kombinují a odpaří. 7-TES-baccatin III ester 13-(4S,5R)-N-(t-butylaminokarbonyl)-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (**9KaA**) se získá jako bílá pevná látka.

Hmotnostní spektrum (FAB, M+H): Vypočteno pro $C_{60}H_{79}N_2O_{16}$ Si 1111,5198, nalezeno 1111,5189.

Příprava 61: Příprava 13-(N-(t-butylaminokarbonyl)-β-fenylizoserinyl)-baccatinu III, N-debenzoyl-N-(t-butyl)aminokarbonyl-taxolu, 13-β-(fenylizoserinyl)-baccatinu III N-t-butylmočoviny (10KA)

5

Připraví se 0,1 M roztok HCl a 0,071 ml acetylchloridu a 9,929 ml methanolu a nechá se ustát před použitím 30 minut.

10

K 7-TES-baccatin III esteru 13-(4S,5R)-N-(t-butylaminokarbonyl)-2-(2,4-dimethoxy-fenyl-4-fenyl-5-oxazolidinkarboxylové kyseliny (9KaA, příprava 60, 100 mg) se přidá 0,5 ml shora uvedeného methanolického roztoku HCl za míchání pod dusíkem. Podle TLC reakce skončí za 45 minut. Reakční směs se dělí mezi ethylacetát a 5% kyselý hydrogenuhličitan sodný. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se kombinují, suší nad síranem sodným a odpaří se ve vakuu.

15

Surový produkt se chromatografuje na 8 g silikagelu, eluuje se 33-67 aceton-hexanem (70 ml) a 40-60 aceton-hexanem (35 ml). Odebírají se frakce 2 ml a analyzují TCL. Čistý produkt se nalézá ve frakcích 18-29, které se kombinují a odpaří. 13-(N-(t-Butylaminokarbonyl)-β-fenylizoserinyl)-baccatin III (10KA) se získá jako bílá pevná látka. Fyzikální údaje odpovídají těm, které se dříve získaly v preparaci 46.

20

Příprava 1A 7-Methylxanthogenát 2'-[{{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl}]-taxolu

25

K míchanému roztoku 2'-[{{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl}]-taxolu (1 ekvivalent) v sirouhlíku se přidá methyljodid (1,3 ekvivalentu). Pak se přidá hydrid sodný (2,1 ekvivalentu) a vzniklá směs se míchá a kontroluje TCL na tvorbu methylxanthogenátu. Když reakce skončila, přebytek sirouhlíku a methyljodidu se odstraní odpařováním. Zbytek se dělí mezi vodu ether. Vrstvy se oddělí a organická vrstva suší, zfiltruje a koncentruje, což dá titulní sloučeninu.

30

Příprava 2A 7-Methansulfonát 2'-[{{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl}]-taxolu

35

Methansulfonylchlorid (1,2 ekvivalentu) se přidá po kapkách k roztoku 2'-[{{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl}]-taxolu (1 ekvivalent) a pyridinu (5 ekvivalentů) v dichlormethanu, který se míchá při teplotě ledové lázně. Reakční směs se nechá zahřát a míchání pokračuje, dokud TCL neukazuje, že reakce skončila. Reakce se ukončí ledovou vodou a extrahuje se dichlormethanem. Tyto extrakty se promývají postupně zředěnou vodnou kyselinou, zředěným vodným hydrogenuhličitanem sodným a vodou. Pak se suší, filtrují a koncentrují, což dá surový reakční produkt.

40

Příprava 3A 7-Trifluormethylsulfonát 2'-[{{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl}]-taxolu

45

Anhydrid kyseliny trifluormethylsulfonové (1,3 ekvivalentu) se přidá po kapkách k roztoku 2'-[{{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl}]-taxolu (1 ekvivalent) a pyridinu (5 ekvivalentů) v dichlormethanu, který se míchá a ochladí na -30 °C. Reakční směs se nechá zahřát a míchání pokračuje, dokud TCL neukazuje, že reakce skončila. Reakce se ukončí ledovou vodou a extrahuje se dichlormethanem. Tyto extrakty se promývají postupně zředěnou vodnou kyselinou, zředěným vodným kyselým hydrogenuhličitanem sodným a vodou. Pak se suší, filtrují a koncentrují, což dá surový reakční produkt. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu, což dá čistou titulní sloučeninu.

50

Příprava 4A

2'-[{{(2,2,2-Trichlorethyl)oxy}karbonyl}-7-deoxy-7-azidotaxolu

- 5 Roztok 7-trifluormethylsulfonátu 2'-[{{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl}-taxolu (1 ekvivalent) a 18-crown-6 (1 ekvivalent) N,N'-dimethylpropylen močovina se míchá s azidem draselným (10 ekvivalentů). Směs se míchá a zahřívá, dokud TCL neukazuje, že reakce skončila. Reakce se ukončí studenou vodou a extrahuje se etherem. Etherový extrakt se promývá pečlivě vodou, suší se, filtruje a koncentruje, což dá surový reakční produkt. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu, což dá čistou titulní sloučeninu.

Příprava 5A

- 15 2'-[{{(2,2,2-Trichlorethyl)oxy}karbonyl}-7-deoxy-7-aminotaxol

- Roztok 2'-[{{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl}-7-deoxy-7-azidotaxolu v ethanolu se míchá nad 10% paladiem na uhlíku v atmosféře vodíku. Po reakci se katalyzátor odstraní filtrací a filtrát se koncentruje, což dá surový reakční produkt. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu, což dá čistou titulní sloučeninu.

Příprava 6A

- 25 Příprava N-Debenzoyl-N-benzyloxykarbonyl-2'-[{{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl}-taxolu, (({2aR-[2a- α , 4 β , 4a β , 6 β , 9 α , (α R*, β S*)], 11 α , 12 α , 12a α , 12b α]}- β -(benzoyloxykarbonylamino)- α -[{{(2,2,2-trichlorethoxy)karbonyl}oxy} benzenpropionové kyseliny; 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-4,11-dihydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-yl ester)) (12BA); a

- 30 N-Debenzoyl-N-benzyloxykarbonyl-2',7-bis[{{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl}-taxolu, (({2aR-[2a α , 4 β , 4a β , 6 β , 9 α , (α R*, β R*)], 11 α , -12 α , 12a α , 12b α]}- β -(benzyloxykarbonylamino)- α -[{{(2,2,2-trichlorethoxy)-karbonyl}oxy}benzen-propanové kyseliny, 6,12b-bis-(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-4-[{{(trichlorethoxy)karbonyl}oxy}-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-11-hydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-yl esteru)).

- Sleduje se postup popsany pro přípravu 2'-troc-taxolu [Magri aj., J. Org. Chem., 51, 797 (1986)], s použitím N-debenzoyl-N-benzyloxykarbonyltaxolu (0,290g, 0,328 mmol) a 2,2,2-trichlorethylchloroformiátu (0,059 ml, 0,091 g, 0,43 mmol) v dichlormethanu (11 ml) obsahujícím pyridin (1,6 ml). Po zpracování se surový produkt chromatografuje se na silikagelu (0,040-0,063 mm, Merck kolona velikosti B) pomocí dichlormethanového roztoku pro nanesení materiálu na kolonu a 40% ethylacetát-hexanu (90 frakcí), 60% ethylacetát-hexanu (30 frakcí) a ethylacetátu pro eluci kolony. Odebírají se frakce 8 ml. N-Debenzoyl-N-benzyloxykarbonyl-2',7-bis-troc-taxol (0,053 g, 13%) se nachází ve frakcích 14-23. Původní materiál (0,014 g, 5%) se získá z frakcí 139-143. Požadovaný N-Debenzoyl-N-benzyloxykarbonyl-2'-troc-taxol 12 BA (0,248 g, 0,234 mmol, 71%) eluuje ve frakcích 49-80 a charakterizuje se následujícími spektrálními daty:

- 50 ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 8,15 (d, 2H, aromatické); 7,62 (t, 1H, aromatické); 7,52 (t, 2H aromatické); 7,30-7,50 (m, 5H, aromatické); 7,17 (m, 2H, aromatické); 6,26 (m, 1H, H₁₃); 6,25 (s, 1H, H₁₀); 5,71 (m, 1H, -NH-); 5,67 (d, 1H, H₂); 5,58 (m, 1H, H₃); 5,41 (d, 1H, H₂); 5,08 (d, 1H, PhCH₂HO-); 4,96 (d, 1H, PhCHH₂O-); 4,94 (m, 1H, H₅); 4,79 (d, 1H, -OCH₂HCCl₃); 4,68 (d, 1H, J = 11,8 Hz, OCHH₂CCl₃); 4,42 (m, 1H, H₇); 4,31 (d, 1H, H_{20a}); 4,18 (d, 1H, H_{20b});

3,78 (d, 1H, H₃); 2,55 (m, 1H, H_{6a}); 2,47 (m, 1H, H_{14a}); 2,45 (s, 3H-CH₃); 2,31 (m, 1H, H_{14b}); 2,24 (s, 3H, -CH₃); 1,92 (m, 1H, H_{6b}); 1,86 (s, 3H, -CH₃); 1,68 (s, 3H, -CH₃); 1,23 (s, 3H-CH₃); 1,14 (s, 3H, -CH₃).

5 Hmotnostní spektrum 1058, 569, 551, 509, 105, 91 m/z.

Příprava 7A 10-Deacetyltaxol

10 Roztok taxolu (0,026 g, 0,030 mmol) a 98% hydrazinu (0,035 g, 1,1 mmol) v 95% ethanolu (1,0 ml) se míchá při pokojové teplotě 2 hodiny. Roztok se vlije do vody a etheru, směs se dobře protřepe a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dalším etherem. Kombinované etherové extrakty se suší nad síranem sodným, zfiltruje a koncentruje, což dá 0,021 g titulní sloučeniny. ¹H-NMR spektrum v CDCl₃ je identické se spektrem udávaným pro 10-deacetyltaxol (I. Ringel, S. B. Horwitz, J. Pharmacol. Exp. Ther., 242, 692 (1987)) a je identické se spektrem autentického vzorku.

Příprava 8A 10-Deacetylbaccatin III

20 Roztok baccatinu III (0,024 g; 0,041 mmol) v 1 ml 95% ethanolu se připraví zahřátím směsi. Roztok se ochladí na pokojovou teplotu a přidá se 98% hydrazin (0,035 g; 1,1 mmol) a roztok se míchá při pokojové teplotě 24 hodin. Roztok se vlije do vody a etheru, dobře se protřepe a vrstvy se oddělí. Etherová vrstva se promyje vodou, suší nad síranem sodným, zfiltruje a koncentruje, což dá 0,010 g titulní sloučeniny. ¹H-NMR spektrum v CDCl₃ (málo rozpustné) je identické se spektrem autentického vzorku.

Příprava 10A N-Debenzoyl-[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl-2'-triethylsilyltaxol

30 N-Debenzoyl-[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl-taxol((13-[N-(2,2,2-trichlorethoxy-karbonyl)-β-fenylizoserin]-baccatin III; (10DA, příprava 28)) se selektivně silyluje reakcí triethylsilylchloridu v pyridin obsahujícím katalytické množství 4-dimethylpyridinu. Reakce se ukončí tak, že se směs vlije do vody a extrahuje dichlormethanem. Extrakt se suší, zfiltruje a koncentruje. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu, což dá čistou titulní sloučeninu.

Příprava 13A N-Debenzoyl-N-(t-butyl)oxykarbonyl-2'-[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl-taxol A (sloučenina 12DA); (({2aR-[2α,4β,4aβ,6β,9α(αR*,βR*),11α,12α,12aα,12bα]}-β-(t-butyl)oxykarbonylamino)-α-[(2,2,2-trichlorethoxy)karbonyl]oxy}benzenpropionová kyselina, 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-4,11-dihydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyklodeka[3,4]benz-[1,2-b]-oxet-9-yl ester)); a

45 N-Debenzoyl-N-(t-butyl)oxykarbonyl-2',7-bis{[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl}-taxol, (({2aR-[2α,4β,4aβ,6β,9α(αR*,βR*),11α,12α,12aα,12bα]}-β-((t-butyl)oxykarbonylamino)-α-[(2,2,2-trichlorethoxy)karbonyl]oxy}benzenpropanová kyselina, 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-4-[(trichlorethoxy)karbonyl]oxy}-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-11-hydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-yl ester)).

Sleduje se postup popsany pro přípravu 2'-troc-taxolu [Magri aj., J. Org. Chem., 51, 797 (1986)], s použitím N-debenzoyl-N-(t-butyl)oxykarbonyltaxolu (sloučenina 10BA, 1,98 g, 2,33 mmol) a 2,2,2-trichlorethylchloroformiátu (0,405 ml, 0,622 g, 2,94 mmol) v dichlormethanu

(80 ml) se připraví produkt **12DA**. Po zpracování se surový produkt chromatografuje se na silikagelu (0,040–0,063 mm, 37*350 mm, 190g) pomocí dichlormethanového roztoku pro nanesení materiálu na kolonu a 40% ethylacetát–hexanu (63 frakcí) a pak 75% ethylacetát–hexanu pro eluci kolony. Odebírají se frakce 45 ml. N–Debenzoyl–N–(t–butyl)oxykarbonyl–2',–7–bistroc–taxol (0,140 g) eluuje ve frakci 6. Výchozí materiál (0,192 g) se získá zpět ve frakcích 70–78. Žádaný N–Debenzoyl–N–(t–butyl)oxykarbonyl–2'–troc–taxol (sloučenina **12DA**) eluuje ve frakcích 18–38 a charakterizuje se následujícími spektrálními daty:

¹H–NMR (CDCl₃, TMS) δ 8,12 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,62 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 7,51 (t, 2H, J = 7,7 Hz); 7,30–7,44 (m, 5H); 6,30 (s, 1H, H₁₀); 6,30 (t, 1H, H₁₃); 5,68 (d, 1H, J = 7,1 Hz, H₂); 5,48 (d, 1H, –NH– nebo H₃); 5,44 (d, 1H, H₃, nebo –NH–); 5,36 (d, 1H, J = 2,2 Hz, H₂); 4,98 (d, 1H, J = 9,3 Hz, H₅); 4,79 (d, 2H, J = 11,9 Hz, 2'–troc–H_a); 4,70 (d, 2H, J = 11,8 Hz, 2'–troc–H_b); 4,44 (m, 1H, H₇); 4,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H_{20a}); 4,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H_{20b}); 3,82 (d, 1H, J = 6,8 Hz, H₃).

Příprava 14A 7–Methylxanthofenát 2'–triethylsilyltaxolu

2'–Triethylsilyltaxol (0,500 g, 0,52 mmol) se rozpustí v 5 ml destilovaného THF. K roztoku se přidá methyljodid (0,050 ml, 0,80 mmol) a sirouhlík (0,155 ml, 2,58 mmol). Připraví se suspenze 40 mg (60% hydrid sodný v oleji) v destilovaném THF a asi z poloviny se přidá a vzniklá směs se míchá a kontroluje TLC na tvorbu methylxanthátu. Po 0,5 hodině se zbytek dělí mezi nasycený roztok NH₄Cl a ethylacetát. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se zfiltruje síranem sodným a koncentruje, což dá titulní sloučeninu. Produkt se čistí kolonovou chromatografií na 60 g silikagelu v 1:4 ethylacetát–hexan. Produkt se nanáší v dichlormethanu a kolona se eluuje 400 ml 1:4, 400 ml 1:3 ethylacetát–hexanem a 300 ml 1:2 ethylacetát–hexanem. Frakce obsahující produkt se najedou TLC a kombinují se a odpaří. To dá 7–methylxanthofenát 2'–triethylsilyltaxolu jako bílou pevnou látku.

TLC: silikagel 60, 33% ethylacetát– 67% hexan, R_f = 0,40.

¹H–NMR (CDCl₃, TMS) δ 0,44 (m, 6H); 0,81 (m); 1,19 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,48 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 2,94 (m, 1H); 4,03 (d, 1H); 4,25 (d, 1H); 4,37 (d, 1H); 4,70 (s, 1H); 5,00 (d, 1H); 5,73 (m, 2H); 6,28 (m, 1H); 6,32 (s, 1H); 6,40 (m, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,30–7,65 (m); 7,75 (d, 2H); 8,15 (d, 2H).

Příprava 15A 7–Triflát 2'–TES–taxolu

Roztok 2'–triethylsilyltaxolu [0,10 g, Chaudhary aj., J. Org. Chem. 58, 3798 (1993)] a suchého pyridinu (0,29 ml) v dichlormethanu (4 ml) se ochladí na –20 °C a přidá se anhydridtriflátu (0,17 ml). Roztok se míchá a nechá se ohřát asi na –10 °C. Po 3 hodinách se přidá k reakční směsi nasycený roztok NH₄Cl a směs se extrahuje ethylacetátem. Organický roztok z extrakce se promyje zředěným vodným NaHSO₄, nasyceným kyselým hydrogenuhličitanem sodným, suší se nad síranem sodným a koncentruje za pokojové teploty. Surový reakční produkt se mžikově chromatografuje na silikagelu pomocí 30% ethylacetát–hexanu pro eluci kolony. Frakce (4–10) obsahující žádaný produkt se kombinují a dají titulní sloučeninu (0,094 g).

Příprava 16A 7–o–Triflát baccatinu III (24)

Roztok baccatinu III (5,25, 8,93 mmol) a pyridinu (18,1 ml) v dichlormethanu (21 ml) se ochladí v lázni na –30 °C. Přidá se anhydrid trifluormethansulfonové kyseliny (3,76 ml, 6,31 g, 22,3 mmol) a vzniklá směs se nechá ohřát na pokojovou teplotu během 1 hodiny. Po 4 hodinách

reakce skončí, k reakční směsi se přidá nasycený vodný roztok NH_4Cl (50 ml) a směs se extrahuje dichlormethanem. Organický extrakt se promyje postupně 1 M vodným NaHSO_4 (50 ml), nasyceným vodným kyselým hydrogenuhličitánem sodným (2 x 50 ml), nasyceným vodným NaCl , suší se nad síranem sodným, filtruje a koncentruje za sníženého tlaku. Dbá se, aby se roztok neohřál víc než na 40 °C během odstraňování rozpouštědla. Dostane se bledě žlutá pevná látka, která se mžíkově chromatografuje na silikagelu (6 palců = 15,24 cm silikagelu v 75 mm koloně, 125 ml frakce. Materiál se nanáší na kolonu v roztoku dichlormethanu a kolona se eluuje 5% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Frakce (19–35) obsahují žádaný 7-O-triflát baccatinu III (4,837 g, 6,71 mmol, 75 %), což je bílá pevná látka.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 8,10 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,63 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz); 7,49 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 6,63 (s, 1H, H_{10}); 5,68 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, H_2); 5,52 (dd, 1H, $J = 7,5$; 10,1 Hz, H_7); 4,94 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H_5); 4,86 (m, 1H, H_{13}); 4,35 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H_{20a}); 4,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H_{20b}); 4,01 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, H_3); 2,87 (5 linek, H_{14a}); 2,30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2,20 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2,10–2,30 (m, H_{6a} , H_{6b} , H_{14b}); 1,87 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,59 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,19 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) a 1,05 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

Příprava 18A 7-Deoxy-7 β ,8 β -methanobaccatin III (26)

Roztok 7-trifluormethansulfonylbaccatinu III (24, 87 mg, 0,12 mmol) v 1,5 ml destilovaného dioxanu reaguje s vodným roztokem azidu sodného (0,10 g, 1,5 mmol azidu sodného v 0,30 ml vody). Reakční směs se refluxuje 1 hodinu pod dusíkem. Směs se zředí ethylacetátem, roztok se promyje vodou a solankou, suší nad síranem sodným a odpaří se. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu 60 v 25% ethylacetát–dichlormethanu. To dá 56% výtěžek bílého krystalického 7-deoxy-7 β ,8 β -methanobaccatinu III.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 1,10 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,35 (m, 1H); 1,64 (m, 1H); 1,78 (s, 1H); 2,03 (s+m, 4H); 2,21 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,20–2,5 (m, 5H); 4,04 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 4,18 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 4,30 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 4,74 (d, 1H); 4,83 (m, 1H); 5,63 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 6,35 (s, 1H); 7,49 (m, 2H); 7,62 (m, 1H); 8,13 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) 15,15; 15,28; 20,43; 20,82; 21,99; 25,90; 26,35; 31,63; 35,19; 38,57; 38,76; 42,20; 67,51; 75,30; 76,20; 76,49; 79,23; 79,91; 84,73; 128,50; 129,33; 129,99; 132,59; 133,54; 144,19; 167,20; 169,63; 170,00; 202,08.

Příprava 19A 7-Deoxy-7 α -azido-baccatin III (27)

Směs 7-trifluormethansulfonylbaccatinu III (24, 102 mg, 0,14 mmol), azidu sodného (13 mg, 0,20 mmol) a 18-crown-6 (32 mg, 0,12 mmol) v 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinonu (1,0 ml) se míchá při pokojové teplotě přes noc v inertní atmosféře. Reakční směs se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a odpaří se. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu 60 v 15% ethylacetát–dichlormethanu. Produkt se dále čistí krystalizací z dichlormethan–hexanu. To dá 37 mg 7-deoxy-7 α -azido-baccatinu III.

NMR (d_6 - DMSO_6 , TMS) δ 0,96 (s, 6H); 1,59 (s, 3H); 1,91 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,10–2,35 (m, 4H); 2,47 (m, 1H); 3,80 (m, 2H); 4,07 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 4,33 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 4,60 (s+m, 2H); 4,99 (dd, 1H); 5,35 (d, 1H); 5,48 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 6,79 (s, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,69 (m, 1H); 8,05 (m, 2H).

¹³C-NMR (d₆-DMSO, TMS): 15,40; 17,31; 20,67; 22,20; 25,93; 29,81; 39,22; 40,63; 41,73; 55,57; 64,28; 65,91; 75,33; 76,91; 77,33; 78,22; 80,44; 80,94; 128,77; 129,58; 129,98; 130,23; 133,33; 145,43; 165,30; 168,75; 169,09; 207,11.

5 Vynález dále osvětluje následující příklady.

Příklad 1

10 Příprava: 2'-{[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl}-7-deoxy-7-fluortaxolu (sloučenina 13AA, IIIa), (({2aR-[2α,4αβ,6β,9α,(αR*,βS*),11α,12α,12α,12βα]}-β-(benzylamino)-α-{[(2,2,2-trichlorethoxy]karbonyl]oxy}benzenpropionové kyseliny,

15 6,12b-bis(Acetyloxy)-12-(benzyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-4-fluor-11-hydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-yl ester)); a

2'-{[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl}7-deoxy-7β,8β-methanotaxol (sloučenina 14AA), (({2aR-[2α,4β,4aβ,6β,9α,(αR*,βS*),11α,12α,-12α,12βα]}-β-(benzoylamino)-α-{[(2,2,2-trichlorethoxy)karbonyl]oxy}benzenpropanová kyseliny, 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-11-hydroxy-8,13,13-trimethyl-5-oxo-4,4a,7,11-bismethano-1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-yl ester)).

25 Dimethylaminosulfurtrifluorid (methylDAST, 0,250 ml, 0,340 g, 2,56 mmol) se přidá najednou injekční stříkačkou k míchanému a chlazenému (lázeň aceton, suchý led) roztoku 2'-{[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl}taxolu 12AA [Magri aj., J. Org. Chem., 51, 797 (1986)] (1,60 g, 1,55 mmol) v dichlormethanu (180 ml). Chladicí lázeň se odstaví a reakční nádoba se nechá zahřát na pokojovou teplotu. Reakční směs se míchá a podle TCL se výchozí materiál spotřebuje během 70 minut. Reakce se ukončí přidáním vody a přenesení se do dělicí nálevky pomocí dalšího dichlormethanu. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se jednou promyje vodou, suší nad síranem sodným, zfiltruje a koncentruje. To dá bílou pevnou látku (1,65 g). Zbytek se chromatografuje se na silikagelu (0,040-0,063 mm, 195 g v 3,7x35 cm koloně, frakce 40 ml) pomocí dichlormethanového roztoku pro nanášení materiálu na kolonu a 25% aceton-hexanu pro eluci kolony.

35 Frakce 32-39 obsahují směs alespoň dvou sloučenin.

Frakce 40-42 obsahují směs, která může obsahovat primární sloučeninu 14AA.

40 Frakce 43-49 (0,391 g) obsahují primární sloučeninu 14AA (R_f = 0,22 v 30% aceton-hexanu) spolu se dvěma menšími složkami.

45 Frakce 50-54 obsahují 0,162 g směsi 14AA a 13AA. Tato směs se znovu chromatografuje na silikagelu (Merck kolona Lobar® velikosti B, frakce 8 ml) pomocí dichlormethanového roztoku pro nanášení materiálu na kolonu a 25% aceton-hexanu pro eluci kolony. Frakce 58-70 obsahují 0,056 g 14AA, který se kombinuje (dávka A) s dříve zmíněnými 0,391 g z frakcí 43-49 (celkem 0,477 g) a frakce 76-92 obsahují 13AA.

50 Jedna ze dvou menších složek dávky A se oddělí a získá se jako čistá sloučenina novým chromatografickým směsí na silikagelu (dvě Merck kolony Lobar® velikosti B), frakce 9 ml). Směs se nanese na kolonu v dichlormethanu a kolona se eluuje 25% ethylacetát-hexanem do frakce 72, 30% ethylacetát-hexanem do frakce 180 a potom 40% ethylacetát-hexanem.

55 Frakce 195-215 (0,373 g) obsahují 14AA a druhou menší složku, která se oddělí až po zbavení ochranných troc skupin. Přes přítomnost menší složky tvoří 14AA nádherné krystaly po pomalém odpaření rozpouštědla. Získaly se následující spektrální údaje:

FAB hmotnostní spektrum dává píky při 1012, 1010, 551, 533, 511, 491, 460 a 442 hmotnostních jednotkách.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 8,19 (d, 2H, J = 7,1 Hz); 7,71 (d, 2H, J = 7,2 Hz); 7,59 (t, 1H); 7,48 (m); 7,36 (m); 6,98 (d, 1H, -NH-); 6,57 (s, 1H, H₁₀); 6,28 (t, 1H, J = 8,7 Hz, H₁₃); 6,08 (dd, 1H, J = 9,5; 2,7 Hz, H₃); 5,67 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H₂); 5,54 (d, 1H, J = 2,8 Hz, H₂); 4,77 (dd, 2H, 2'-troc-CH₂-); 4,74 (1H, H₅); 4,32 (d, 1H, J = 8,6 Hz, H_{20a}); 4,09 (d, 1H, J = 8,6 Hz, H_{20b}); 4,07 (1H, H₃); 2,47 (s, 3H, -CH₃); 2,23 (dd, 1H, J_{H-7} = 9,9 Hz, J_{H-19a} = 5,3 Hz, H_{19b}); 2,19 (s, 3H, -CH₃); 1,90 (d, 3H, J = 1,3 Hz, -CH₃); 1,67 (dd, 1H, J_{H-7} = 7,2; J_{J-19a} = 5,3 Hz, H_{19b}); 1,38 (m, 1H, H₇); 1,26 (s, 3H, -CH₃) a 1,21 (s, 3H, -CH₃);

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS) 201,88; 169,64; 169,59; 167,45; 167,03; 166,96; 153,24; 140,41; 136,43; 133,89; 133,61; 133,36; 132,05; 130,31; 129,25; 129,15; 129,07; 128,95; 128,75; 128,68; 128,59; 127,17; 126,49; 93,821; 84,83; 80,11; 79,56; 79,47; 77,78; 77,23; 75,66; 75,41; 72,17; 52,58; 42,85; 38,57; 35,93; 35,04; 32,26; 26,05; 22,30; 21,60; 20,83; 15,82; 14,56 ppm.

Frakce 55-65 obsahují (0,480 g) čisté sloučeniny 13AA. Spojené s 13AA ze shora zmíněného rechromatografování smíšených frakcí, dají 13AA jako bezbarvou krystalickou látku.

R_f = 0,19 v 30% aceton-hexanu.

FAB hmotnostní spektrum dává píky při 1034, 1032, 1030, 571, 511, 460, 442, 210 a 105 hmotnostních jednotkách.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 8,18 (dd, 2H, J = 7,0; 1,5 Hz); 7,76 (dd, 2H, J = 7,0; 1,5 Hz); 7,62 (t, 1H); 7,50 (m); 7,43 (m); 6,95 (d, 1H, -NH-); 6,57 (s, 1H, H₁₀); 6,27 (t, 1H, H₁₃); 6,08 (dd, 1H, J = 9,5; 2,6 Hz, H₃); 5,78 (d, 1H, J = 7,3 Hz, H₂); 5,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz, H₂); 5,05 (d, 1H, J = 7,5 Hz, H₅); 4,78 (d, 1H, J = 11,8 Hz, H_{20a}); 4,74 (d, 1H, J = 11,8 Hz, H_{20b}); 4,48 (dd, 1H, J_F = 48 Hz, H₇); 4,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H_{20a}); 4,31 (d, 1H, J = 8,2 Hz, H_{20b}); 4,04 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H₃); 2,63-2,45 (m); 2,49 (s, 3H); 2,27-2,10 (m); 2,20 (s, 3H); 1,91 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); a 1,17 (s, 3H);

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS) 206,0; 169,9; 168,8; 167,2; 167,17; 153,2; 140,9; 136,4; 133,7; 133,5; 132,1; 130,3; 129,3; 129,2; 128,8; 128,7; 128,6; 127,2; 126,5; 96,2; 93,9; 81,9; 80,8; 78,8; 77,9; 77,8; 77,4; 77,2; 75,0; 72,1; 56,8 (d, J = 18 Hz); 52,7; 42,7; 40,1; 35,7; 33,9; 33,6; 25,8; 22,6; 21,3; 20,8; 14,6; 14,4 ppm.

40 Příklad 3

Příprava: N-Debenzoyl-N-benzyloxykarbonyl-2'-{[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl}-7-deoxy-7-fluortaxolu (13BA), (({2aR-[2α,4α,6β,9α,(αR*,βS*),11α,12α,12α,12β]}-β-(benzyloxy-karbonylamino)-α-{[(2,2,2-trichlor-ethoxy]karbonyl}oxy}benzenpropionové kyseliny, 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,12,12a,12b-dodekahydro-4-fluor-11-hydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyklodeka[3,4]benz-[1,2-b]-oxet-9-yl esteru)); a N-Debenzoyl-N-benzyloxykarbonyl-2'-{[(2,2,2-trichlor-ethyl)-oxy]karbonyl}-7-deoxy-7β,8β-methanotaxolu (14BA), (({2aR-[2α,4β,4aβ,6β,9α,(αR*,βS*),11α,12α,12α,12β]}-β-(benzyloxy-karbonylamino)-α-{[(2,2,2-trichlorethoxy)karbonyl}oxy}benzenpropanové kyseliny, 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-11-hydroxy-8,13,13-trimethyl-5-oxo-4,4a,7,11-bismethano-1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-ylesteru)).

Sleduje se postup popsany pro pripravu 2'-troc-taxolu s methylDAST (priklad 1) s N-debenzoyl-N-benzyloxykarbonyl-2'-troc-taxolem (**12BA**, pripravu 6A, 0,223 g, 0,21 mmol) a dimethylaminosulfurtrifluoridem (methylDAST, 0,049 ml, 0,006 g, 0,50 mmol celkem, pridán ve dvou porcích) v 20 ml dichlormethanu při -78 °C pod dusíkem. Po zpracování se surová směs reakčních produktů (0,211 g, bílá pevná látka) chromatografuje se na silikagelu (0,040–0,063 mm, dvě Merck kolony velikosti B) pomocí dichlormethanového roztoku pro nanesení materiálu na kolonu a 25% aceton-hexanu pro eluci kolony. Odebírají se frakce 8 ml. Frakce 107–118 obsahují směs dvou sloučenin (0,065 g), které se oddělí druhým chromatografováním, jak se popisuje níže. Frakce 128–140 obsahují sloučeninu **13BA** (0,081 g, 0,076 mmol, 36%), kterou charakterizují následující spektrální data:

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 8,16 (d, 2H, J = 7,2 Hz, aromatické), 7,63 (t, 1H, J = 7,5 Hz, aromatické), 7,53 (t, 2H, J = 7,6 Hz, aromatické), 7,30–7,45 (m, 5H, aromatické), 7,24 (m, aromatické), 7,12–7,19 (m, 2H, aromatické), 6,56 (s, 1H, H₁₀), 6,24 (t, 1H, H₁₃), 5,74 (d, 1H, J = 7,4 Hz, H₂), 5,74 (1H, -NH-), 5,62 (d, 1H, H₃), 5,44 (d, 1H, H₂), 5,09 (d, 1H, J = 12,5 Hz, PhCH₂HO-), 5,03 (d, 1H, H₅), 4,97 (d, 1H, PhCHH₂O-), 4,77 (d, 1H, J = 11,9 Hz, -OCH₂HCCl₃), 4,68 (d, 1H, J = 11,9 Hz, -OCHH₂CCl₃), 4,56 (dd, 1H, J_F = 50 Hz, H₇), 4,37 (d, 1H, H_{20a}), 4,30 (d, 1H, H_{20b}), 4,00 (d, 1H, J = 7,3 Hz, H₃), 2,57 (m, 1H, H_{6a}), 2,46 (s, 3H, -CH₃), 2,40 (m, 1H, H_{14a}), 2,21 (s, 3H, -CH₃), 2,15 (m, 1H, H_{14b}), 1,89 (s, 3H, -CH₃); 1,85 (m, 1H, H_{6b}), 1,74 (s, 3H, CH₃), 1,19 (s, 3H, -CH₃), 1,16 (s, 3H, -CH₃);

Hmotnostní spektrum (FAB): 1060,2466, C₅₁H₅₃Cl₃FNO₁₆+H vyžaduje 1060,2492, 571, 553, 511, 472, 389, 347, 329, 105, 91 m/z.

Spojené frakce 107–118 (0,065 g) z předcházející kolony se znovu chromatografují na silikagelu (0,040–0,063 mm, Merck kolona velikosti B) pomocí dichlormethanu pro nanesení na kolonu a 10% CH₃CN-CH₂Cl₂ pro eluci kolony. Odebírají se frakce 8 ml.

Frakce 96–120 obsahují 0,043 g (0,041 mmol, 20%) sloučeniny **14BA**.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 8,17 (d, 2H, J = 7,1 Hz, aromatické), 7,59 (t, 1H, aromatické), 7,52 (t, 2H, aromatické), 7,31–7,46 (m, 5H, aromatické), 7,24 (m, aromatické), 7,09 (m, 2H, aromatické), 6,32 (s, 1H, H₁₀), 6,28 (t, 1H, J = 8,6 Hz, H₁₃), 5,75 (d, 1H, J = 10,0 Hz, -NH-), 5,64 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H₂), 5,59 (d, 1H, H₃), 5,41 (d, 1H, J = 2,6 Hz, H₂), 5,00 (d, 1H, J = 12,5 Hz, ArCH₂HO-), 4,91 (d, 1H, J = 12,6 Hz, ArCHH₂O-), 4,76 (d, 1H, J = 9,8 Hz, -OCH₂HCCl₃), 4,73 (d, 1H, H₅), 4,68 (d, 1H, J = 9,9 Hz, -OCHH₂CCl₃), 4,30 (d, 1H, J = 8,6 Hz, H_{20a}), 4,07 (d, 1H, H₃), 4,05 (d, 1H, H_{20b}), 2,50 (m, 1H, H_{14a}), 2,43 (s, 3H, -CH₃), 2,36 (m, 1H, H_{6a}), 2,24 (m, 1H, H_{19a}), 2,20 (s, 3H, -CH₃), 2,10 (d, 1H, J = 16,1 Hz, H_{14b}), 1,88 (s, 3H, -CH₃), 1,66 (m, 1H, H_{19b}), 1,38 (m, 1H, H₇), 1,26 (s, 3H, -CH₃), 1,21 (s, 3H, -CH₃);

Hmotnostní spektrum (FAB): 1040,2416, C₅₁H₅₂Cl₃NO₁₆+H vyžaduje 1040,2430, 980, 962, 551, 491, 369, 105, 91 m/z.

Příklad 10

Připrava [2aR-{2α,4αβ,6β,9α,(αR*,βS*),11α,12α,12α,12βα}]β-(benzoylamino)-α-[[[(2,2,2-trichlorethoxy)karbonyl]oxy]benzenpropanové kyseliny, 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-4-fluor-11-hydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-yl esteru);

2'-[[(2,2,2-Trichlorethyl)oxy]karbonyl]-7-deoxy-7-fluortaxolu (sloučenina **13AA**, **IIIa**),

Roztok 2'-[[[(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl]taxolu [Magri aj., J. Org. Chem., 51, 797 (1986)] (0,021 g, 0,020 mmol) v dichlormethanu (1,5 ml) se přidá injekční stříkačkou během 5 minut k míchanému a chlazenému (lázeň aceton, suchý led) roztoku dimethylaminosulfurtrifluoridu (DAST, 0,002 ml, 0,014 mmol) v dichlormethanu (0,5 ml) umístěnému v 3 ml Reactivial®. Chladicí lázeň se odstaví po 15 minutách a reakční nádoba se nechá zahřát na pokojovou teplotu. Reakční směs se míchá a roztok se opět ochladí v lázni aceton, suchý led a do reakční směsi se přidá více DAST (0,004 ml, 0,028 mmol) v dichlormethanu. Chladicí lázeň se odstaví po 15 minutách a po 90 minutách se reakční roztok zředí dalším dichlormethanem. Pak se promývá vodou. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se suší nad síranem sodným, zfiltruje a koncentruje. To dá zbytek (0,017 g). Zbytek se chromatografuje se na silikagelu (0,040–0,063 mm, 60 g) pomocí dichlormethanového roztoku pro nanesení na kolonu a 30% aceton–hexanu pro eluci kolony. To dá titulní produkt, který má R_f 0,19 (30% aceton–hexan).

FAB hmotnostní spektrum dává píky při 1034, 1032, 1030, 571, 511, 460, 442, 210 a 105 hmotnostních jednotkách.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 8,18 (dd, 2H), 7,76 (dd, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,50 (m), 7,43 (m), 6,95 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,27 (t, 1H), 6,08 (dd, 1H), 5,78 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,78 a 4,76 (d, 2H), 4,66 (d, 0,5H), 4,50 (d, 0,5H), 4,40 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 2,63–2,45 (m), 2,49 (s, 3H), 2,27–2,10 (m), 2,20 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,20 (s, 3H) a 1,17 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) 206,0; 169,9; 168,8; 167,2; 167,17; 153,2; 140,9; 136,4; 133,7; 133,5; 133,1; 130,3; 129,3; 129,2; 128,8; 128,7; 128,6; 127,2; 126,5; 96,2; 93,9; 81,9; 80,8; 78,8; 77,9; 77,8; 77,4; 77,2; 75,0; 72,1; 56,8; d, $J = 18$ Hz), 52,7; 42,7; 40,1; 35,7; 33,9; 33,6; 25,8; 22,6; 21,3; 20,8; 14,6; 14,4 ppm.

Příklad 11

Příprava [2aR-{2a α ,4a β ,6 β ,9 α ,(α R*, β S*),11 α ,12 α ,12 $\beta\alpha$ }] β -(benzoylamino)- α -hydroxy-benzenpropanové kyseliny, 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,-12a,12b-dodekahydro-4-fluor-11-hydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-yl esteru; 7-deoxy-7-fluortaxolu (sloučenina IIIb)

Roztok 2'-[[[(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl]-7-fluortaxolu (sloučenina 13AA, IIIa, 0,010 g, 0,0097 mmol) v 1,0 ml 9:1 methanol/octová kyselina se míchá s 12 mg aktivovaného kovového zinku při pokojové teplotě. Po 90 minutách se reakční roztok zpracuje odstraněním zinku filtrací a koncentrací filtrátu ve vakuu. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu a tento roztok se promývá 0,1 M vodnou HCl, 5% vodným kyselým hydrogenuhlíčanem sodným a vodou. Vodná vrstva se reextrahuje dichlormethanem. Organické extrakty se kombinují, suší nad síranem sodným, zfiltrují a koncentrují. To dá zbytek (0,009 g). Zbytek se chromatografuje se na silikagelu (0,040–0,063 mm, 8mm x 250 mm kolona) pomocí dichlormethanového roztoku pro nanesení na kolonu. Kolona se eluuje 60 ml 20% ethylacetát–hexanu a pak se eluuje 60 ml 40% ethylacetát–hexanu. Žádaný produkt se dostane jako pevná látka.

FAB hmotnostní spektrum 856, 571, 511, 286, 268, 240, 210 a 105 hmotnostních jednotek.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 8,15 (dd, 2H), 7,75 (dd, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,50 (m), 7,38 (m), 7,06 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,18 (t, 1H), 5,83 (dd, 1H), 5,76 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,65 (d, 0,5H), 4,50 (d, 0,5H), 4,38 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 2,70–2,40 (m), 2,40 (s, 3H), 2,37–2,25 (m), 2,21 (s, 3H), 1,75 (3H), 1,62 (s, 3H), 1,20 (s, 3H) a 1,18 (s, 3H);

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS) 205,7; 172,4; 169,5; 169,4; 167,1; 166,9; 140,4; 138,0; 133,8; 133,7; 132,4; 131,9; 130,2; 129,1; 129,0; 128,75; 128,71; 128,3; 127,02; 126,98; 81,9; 81,0; 78,6; 77,2; 74,8; 73,2; 72,1; 57,0 (J = 17 Hz), 54,7; 42,6; 39,9; 35,8; 16,0; 22,5; 21,0; 20,8; 14,7; 14,2 ppm.

- 5 Podle postupu Magriho a Kingstona pro preparaci 2'-[{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}-karbonyl]-taxolu se připraví 2'-[{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl] derivát 7-epitaxolu (viz I. Ringel, S. B. Horwitz, J. Pharmacol. Exp. Ther., 248, 692 (1987); přednostně Chaudhary a kol., J. Org. Chem., 58, 3798, (1993)).

10

Příklad 12

2'-[{(2,2,2-Trichlorethyl)oxy}karbonyl]-7-deoxy-7-epifluortaxol

- 15 Podle postupu příkladu 10, ale náhradou 2'-[{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl]-7-epitaxolu za 2'-[{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl]-7-taxol se připraví titulní sloučenina. Výraz 7-deoxy-7-epifluortaxol, použitý ve jménu titulní sloučeniny znamená pouze, že konfigurace fluorového substituentu je epimerní k 2'-[{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl]-7-deoxy-7-fluortaxolu (sloučenina 13AA, IIIa příklad 1) a nemá implikovat konfiguraci analogickou 7-epitaxolu.

20

Příklad 13

- 25 7-Deoxy-7-epifluortaxol

- Podle postupu příkladu 11, ale náhradou 2'-[{(2,2,2-trichlorethyl)-oxy}karbonyl]-7-deoxy-7-epifluortaxolu za 2'-[{(2,2,2-trichlorethyl)oxy}karbonyl]-7-deoxy-7-fluortaxol se připraví titulní sloučenina. Výraz 7-deoxy-7-epifluortaxol, použitý ve názvu titulní sloučeniny znamená
30 pouze, že konfigurace fluorového substituentu je epimerní k 7-deoxy-7-fluortaxolu (sloučenina IIIb, příklad 11) a nemá implikovat konfiguraci analogickou 7-epitaxolu.

35

Příklad 14

7-Methansulfonát 2'-(((2,2,2-trichlorethyl)oxy)karbonyl)taxolu

- Methansulfonfylchlorid (1,2 ekvivalentu) se přidá po kapkách k roztoku 2'-(((2,2,2-trichlorethyl)oxy)karbonyl)taxolu (1 ekvivalent) a pyridinu (5 ekvivalentů) v dichlormethanu, který se
40 míchá při teplotě ledové lázně. Reakční směs se nechá zahřát a míchání pokračuje, dokud TLC neukazuje, že reakce skončila. Reakce se ukončí ledovou vodou a extrahuje se dichlormethanem. Tyto extrakty se promývají postupně zředěnou vodnou kyselinou, zředěným vodným hydrogenuhličitánem sodným a vodou. Pak se suší, filtrují a koncentrují, což dá surový reakční produkt. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu, což dá čistou titulní sloučeninu.

45

Příklad 15

2'-(((2,2,2-Trichlorethyl)oxy)karbonyl)-7-deoxy-7-α-chlortaxol

50

- Roztok 7-methansulfonátu 2'-(((2,2,2-trichlorethyl)oxy)karbonyl)-taxolu (1 ekvivalent) v dimethylformamidu (DMF) se míchá s chloridem draselným (10 ekvivalentů). Přidá se katalyzátor transferu fáze a reakční směs se zahřeje, aby se zvýšila rychlost reakce. Průběh reakce se sleduje TLC. Reakční směs se zpracuje přidáním vody a extrakcí dichlormethanem.

Organické extrakty se suší, zfiltrují a koncentrují. Surový zbytek reakčního produktu se chromatografuje se na silikagelu, což dá čistou titulní sloučeninu.

5 Příklad 16

7-Deoxy-7- α -chlortaxol

Podle postupu příkladu 11, ale náhradou 2'-[{(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl}-7-deoxy-7- α -chlortaxolu za 2'-[{(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl}-7-deoxy-7-fluortaxol se připraví titulní sloučenina.

15 Příklad 17

7-Deoxy-7- β -chlortaxol

Podle postupu příkladů 14 a 15, ale vycházejí z 2'-[{(2,2,2-trichlorethyl)oxy]-karbonyl}-7-epitaxolu se připraví titulní sloučenina.

Podle obecných postupů příkladů 15 a 11, ale s použitím vhodných kovových solí, jako jsou bromid sodný či draselný nebo jodid sodný či draselný, v postupu příkladu 15 se připraví následující sloučeniny:

25 7-deoxy-7- α -bromtaxol,

7-deoxy-7- β -bromtaxol,

7-deoxy-7- α -jodtaxol,

30

7-deoxy-7- β -jodtaxol.

Deriváty 7-deoxy-7-halogentaxolů, ve kterých je 2'-hydroxylová skupina je esterifikovaná, se připraví přímo ze žádaných 7-deoxy-7-halogentaxolů způsoby, které jsou uvedeny v: A. E. Mathew aj., J. Med. Chem., 35, 145 (1992), patentu US 4 960 790, patentu US 4 942 184; patentu US 5 059 699.

35

Podle obecných postupů Mathew aj. (viz patenty US 4 960 790; 4 942 184 a 5 059 699; ale náhradou vhodných analogů 7-deoxy-7-halogentaxolů se připraví následující sloučeniny:

40

2'-sukcinyl-7-deoxy-7-fluortaxol;

2'-(β -alanyl)-7-deoxy-7-fluortaxolmravenčan,

45

2'-glutaryl-7-deoxy-7-fluortaxol;

2'-[-C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-deoxy-7-fluortaxol;

2'-(β -sulfopropionyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;

50

2'-(2-sulfoethylamido)sukcinyl-7-deoxy-7-fluortaxol;

2'-(3-sulfopropylamido)sukcinyl-7-deoxy-7-fluortaxol;

- 2'-(triethylsilyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(t-butyl dimethylsilyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 5 2'-(N,N-diethylaminopropionyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(N,N-dimethylglycyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 10 2'-(glycyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-alanyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-leucyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 15 2'-(L-izoleucyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-valyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-fenylalanyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 20 2'-(L-prolyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-lysyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 25 2'-(L-glutamyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-arginyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 7-deoxy-7-fluortaxoter,
- 30 2'-sukciny-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 2'-(β-alanyl)-7-deoxy-7-chlortaxolmravenčan,
- 35 2'-glutaryl-7-deoxy-7-chlorotaxol;
- 2'-[C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 40 2'-(β-sulfopropionyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 2'-(2-sulfoethylamido)sukciny-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 2'-(3-sulfopropylamido)sukciny-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 45 2'-(triethylsilyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 2'-(t-butyl dimethylsilyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 2'-(N,N-diethylaminopropionyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 50 2'-(N,N-dimethylglycyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 2'-(glycyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;

- 2'-(L-alanyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 2'-(L-leucyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 5 2'-(L-izoleucyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 2'-(L-valyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 10 2'-(L-fenylalanyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 2'-(L-prolyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 2'-(L-lysyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 15 2'-(L-glutamyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 2'-(L-arginylyl)-7-deoxy-7-chlortaxol;
- 20 7-deoxy-7-chlortaxoter;
- 2'-sukcinylyl-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 2'-(β -alanyl)-7-deoxy-7-bromtaxolmravenčan;
- 25 2'-glutaryl-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 2'-[C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 30 2'-(β -sulfofropionyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 2'-(2-sulfoethylamido)sukcinylyl-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 2'-(3-sulfoethylamido)sukcinylyl-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 35 2'-(triethylsilylyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 2'-(t-butylidimethylsilylyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 2'-(N,N-diethylaminopropionyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 40 2'-(N,N-dimethylglycyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 2'-(glycyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 45 2'-(L-alanyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 2'-(L-leucyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 2'-(L-izoleucyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 50 2'-(L-valyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 2'-(L-fenylalanyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;

- 2'-(L-prolyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 2'-(L-lysyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 5 2'-(L-glutamyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 2'-(L-arginyl)-7-deoxy-7-bromtaxol;
- 10 7-deoxy-7-bromtaxoter,
- 2'-sukcinył-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 2'-(β-alanyl)-7-deoxy-7-jodtaxolmravenčan;
- 15 2'-glutaryl-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 2'-[C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 20 2'-(β-sulfopropionyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 2'-(2-sulfoethylamido)sukcinył-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 2'-(3-sulfopropylamido)sukcinył-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 25 2'-(triethylsilyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 2-(t-butylidimethylsilyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 30 2'-(N,N-diethylaminopropionyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 2'-(N,N-dimethylglycyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 2'-(glycyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 35 2'-(L-alanyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 2'-(L-leucyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 40 2'-(L-izoleucyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 2'-(L-valyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 2'-(L-fenylalanyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 45 2'-(L-prolyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 2'-(L-lysyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 50 2'-(L-glutamyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;
- 2'-(L-arginyl)-7-deoxy-7-jodtaxol;

7-deoxy-7-jodtaxoter a jejich farmaceuticky přijatelné soli, když sloučenina obsahuje buď kyselou, nebo bazickou funkční skupinu.

5 Příklad 18

Příprava {2aR-[2α,4β,4aβ,6β,9α,(αR*,βS*),11α,12α,12aα,12bα]}-β-(benzoylamino)-α-
 {[(2,2,2-trichlorethoxy)karbonyl]oxy}benzenpropionové kyseliny, 6,12b-bis(acetyloxy)-12-
 (benzoyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-11-hydroxy-8,13,13-trimethyl-5-
 10 oxo-4,4a;7,11-bismethano-1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-yl esteru); 2'-{[(2,2,2-tri-
 chlorethyl)oxy]karbonyl}-7-deoxy-7β,8β-methanotaxolu (sloučenina **14AA, IIa**),

Roztok 2'-{[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl}taxolu [N. F. Magri, D.G. I. Kingston, J. Org.
 Chem., 51, 797 (1986)] (0,021 g, 0,020 mmol) v dichlormethanu (1,5 ml) se přidá injekční
 15 stříkačkou během 5 minut k míchanému a chlazenému (lázeň aceton, suchý led) roztoku
 dimethylaminosulfurtrifluoridu (DAST, 0,002 ml, 0,014 mmol) v dichlormethanu (0,5 ml)
 umístěnému v 3 ml Reacti-vial[®]. Chladicí lázeň se odstaví po 15 minutách a reakční nádoba se
 nechá zahřát na pokojovou teplotu. Reakční směs se míchá a roztok se opět ochladí v lázni
 20 aceton, suchý led a do reakční směsi se přidá více DAST (0,004 ml, 0,028 mmol) v dichlo-
 rmethanu. Chladicí lázeň se odstaví po 15 minutách a po 90 minutách se reakční roztok zředí
 dalším dichlormethanem. Pak se promývá vodou. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se suší nad
 síranem sodným, zfiltruje a koncentruje. To dá zbytek (0,017 g). Zbytek se chromatografuje se na
 silikagelu (0,040-0,063 mm, 60 g) pomocí dichlormethanového roztoku pro nanesení na kolonu
 a 30% aceton-hexanu pro eluci kolony. To dá žádaný titulní produkt, který má R_f 0,22
 25 (30% aceton-hexan).

FAB hmotnostní spektrum dává píky při 1012, 1010, 551, 533, 511, 491, 460 a 442 hmotnostních
 jednotkách.

30 ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 8,19 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,48 (m), 7,36 (m), 6,98
 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,28 (t, 1H), 6,08 (dd, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 4,77 (dd, 2H), 4,74
 a 4,32 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,07; 2,47 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,67 (dd, 1H), 1,38
 (m, 1H), 1,26 (s, 3H) a 1,21 (s, 3H);

35 ¹³C-NMR (CDCl₃, TMS) 201,88; 169,64; 169,59; 167,45; 167,03; 166,96; 153,24; 140,41;
 136,43; 133,89; 133,61; 133,36; 132,05; 130,31; 129,25; 129,15; 129,07; 128,95; 128,75; 128,68;
 128,59; 127,17; 126,49; 93,82; 84,83; 80,11; 79,56; 79,47; 77,78; 77,23; 75,66; 75,41; 72,17;
 52,58; 42,85; 38,57; 35,93; 35,04; 32,26; 26,05; 22,30; 21,60; 20,83; 15,82; 14,56 ppm.

40

Příklad 19

Příprava {2aR-[2α,4β,4aβ,6β,9α,(αR*,βS*),11α,12α,12aα,12bα]}-β-(benzoylamino)-α-
 hydroxybenzenpropanové kyseliny, 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,-
 45 10,11,12,12a,12b-dodekahydro-11-hydroxy-8,13,13-trimethyl-5-oxo-4,4a;7,11-bismethano-
 1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-yl esteru; 7-deoxy-7β,8β-methanotaxolu
 (sloučenina **IIb**)

Roztok 2'-{[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl}-7-deoxy-7β,8β-methanotaxolu (sloučenina
 50 **14AA, IIIa**, 0,008 g, 0,0079 mmol) v 1,0 ml 9:1 methanol/octová kyselina se míchá s 10 mg
 aktivovaného kovového zinku při pokojové teplotě. Po 60 minutách se přidá dalších 10 mg zinku
 a míchání pokračuje 30 minut. Pevné látky se odstraní filtrací a filtrát se koncentruje za
 sníženého tlaku. Zbytek takto získaný se rozpustí v dichlormethanu a roztok se promývá
 postupně 0,1 M vodnou HCl, 5% vodným hydrogenuhlíčanem sodným a vodou. Organická

vrstva se suší nad síranem sodným, zfiltruje a koncentruje. Zbytek se chromatografuje se na silikagelu (0,040–0,063 mm, 8mm x 250 mm kolona) pomocí dichlormethanového roztoku pro nanesení na kolonu. Kolona se eluuje 40% ethylacetát–hexanu. Žádaný produkt se dostane jako bezbarvá pevná látka.

5

FAB hmotnostní spektrum dává píky při 836, 776, 758, 551, 533, 491, 286, 240 a 105 hmotnostních jednotkách.

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 8,19 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,60–7,35 (m), 6,95 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,25 (t, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 4,78 (dd, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,26 (s, 3H) a 1,22 (s, 3H);

15

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) 204,45; 201,81; 172,74; 169,87; 169,56; 167,41; 166,96; 140,12; 138,04; 134,07; 133,53; 131,93; 130,33; 129,28; 129,04; 128,74; 128,55; 128,32; 127,04; 126,86; 84,86; 80,03; 79,57; 79,40; 77,21; 75,66; 75,46; 73,22; 72,28; 54,79; 42,86; 38,54; 36,07; 35,09; 32,15; 26,11; 22,27; 21,49; 20,88; 15,77; 14,59 ppm.

20 Příklad 20

Příprava 2'-[[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl]-7-deoxy-7 β ,8 β -methanotaxolu (14AA, IIa) z 2'-[[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl]-7-deoxy-7-aminotaxolu

25

Ledově chladný roztok dusitanu sodného (1,5 ekvivalentu) se přidá po dávkách k intenzivně míchané ledově chladné dvojfázové směsi roztoku 2'-[[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl]-7-deoxy-7-aminotaxolu (1 ekvivalent) v etheru a roztoku kyseliny sírové ve vodě. Směs se míchá v ledové lázni několik hodin po přidání. Pak se přebytek kyseliny dusité neutralizuje vodným roztokem močoviny. Vodná fáze se přivede na téměř neutrální pH opatrným přidáním uhličitanu sodného. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se dále extrahuje dalším etherem. Kombinované etherové extrakty se suší, filtrují a koncentrují, což dá surový reakční produkt. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu, což dá čistou sloučeninu 14AA.

30

35 Příklad 21

Příprava 2'-[[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl]-7-deoxy-7 β ,8 β -methanotaxolu (14AA, IIa) z 7-trifluormethylsulfonátu 2'-[[(2,2,2-trichlor-ethyl)oxy]karbonyl]-taxolu

40

Roztok 7-trifluormethylsulfonátu 2'-[[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]karbonyl]taxolu v 80% vodném ethanolu se zahřívá a reakce se sleduje TLC technikami. Když skončí, reakční roztok se neutralizuje kyselým hydrogenuhlíčanem sodným a přebytek ethanolu se odstraní za sníženého tlaku. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem. Extrakty se suší, filtrují a koncentrují, což dá surový reakční produkt. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu, což dá čistou sloučeninu 14AA.

45

Příklad 22

50

N-debenzoyl-N-benzyloxykarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol (sloučenina 18); (((2aR-[2a α ,4a β ,6 β ,9 α ,(α R*, β S*)),11 α ,12 α ,12a α ,12b α]}- β (benzyloxykarbonylamino)- α -hydroxybenzen-propanová kyselina, 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-4-fluor-11-hydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyklo-deka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-yl ester));

Podle obecných postupů příkladu 11, (reakce 2'-troc-7-deoxy-7-fluortaxolu s aktivovaným zinkem, ale s použitím N-debenzoyl-N-benzyloxykarbonyl-2'-{[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]-karbonyl}-7-deoxy-7-fluortaxolu (příklad 3, sloučenina **13BA**, 0,079 g, 0,074 mmol) a 153 mg

5 aktivovaného kovového zinku v 16 ml 9:1 methanol/octová kyselina a 8 ml ethylacetátu se připraví žádaný produkt. Po zpracování (2 hodiny reakční doby) a chromatografii surového produktu (silikagel, 40% ethylacetát-hexan, frakce 8 ml), žádaný produkt se eluuje ve frakcích 59-76 jako pevná látka. Charakterizuje se na základě následujících analytických údajů:

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 8,14 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,62 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,52 (t, 2H, $J = 7,75$; 7,30 Hz), 7,30-7,42 (m, 5H), 7,17 (m, 2H), 6,53 (s, 1H, H_{10}), 6,18 (m, 1H, H_{13}), 5,75 (d, 1H, -NH-), 5,73 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H_2), 5,38 (d, 1H, H_3), 5,09 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz, - OCH_2HPH), 4,99 (d, 1H, H_5), 4,96 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz, - OCHH_bPh), 4,66 (d, 1H, H_2), 4,57 (dd, 1H, $J_F = 54$ Hz, H_7), 4,36 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H_{20a}), 4,29 (d, 1H, H_{20b}), 3,41 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H_3), 2,63-2,46 (7 linek, 1H), 2,38 (s, 3H, - CH_3), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 1H), 2,22 (s, 3H, - CH_3), 2,01 (m, 1H), 1,77 (s, 3H, - CH_3), 1,73 (s, 3H, - CH_3), 1,19 (s, 3H, - CH_3), 1,16 (s, 3H, - CH_3).

15

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) 206, 172, 169,5; 169,3; 166,9; 156; 140,5; 138; 137; 133,7; 132; 130,2; 129,3; 128,8; 128,7; 128,4; 128,0; 127,6; 96; 93; 81,9; 80,9; 78,6; 78; 74,8; 73,6; 71,8; 66,8; 57; 56; 42,5; 39,9; 35,9; 34; 34; 25,9; 22,4; 21,0; 20,8; 14,5; 14 ppm.

20

Hmotnostní spektrum 886, 571, 511, 371, 347, 329, 316, 298, 105, 91 m/z.

25

Příklad 23

N-debenzoyl-N-benzyloxykarbonyl-7-deoxy-7 β ,8 β -methanotaxol (sloučenina **21**)
 ((({2aR-[2 α ,4 β ,4a β ,6 β ,9 α ,(α R*, β S*),11 α ,12 α ,12a α ,12b α]}- β -(benzyloxykarbonylamino)- α -hydroxybenzenpropanová kyselina, 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,-10,11,12,12a,12b-dodekahydro-11-hydroxy-8,13,13-trimethyl-5-oxo-4,4a,7,11-bismethano-1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-yl ester));

30

Podle obecných postupů příkladu 11 (reakce 2'-troc-7-deoxy-7-fluortaxolu s aktivovaným zinkem), ale s použitím N-debenzoyl-N-benzyloxykarbonyl-2'-{[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]-karbonyl}-7-deoxy-7 β ,8 β -methanotaxolu (**14BA**, 0,040 g, 0,038 mmol) a aktivovaného kovového zinku (72 mg následovaného dalšími 72 mg) v 10 ml 9:1 methanol/octová kyselina se připraví žádaný produkt **21**. Po zpracování po 3 hodinách reakční doby a chromatografii surového produktu (silikagel, 40% ethylacetát-hexan, frakce 8 ml), se počáteční materiál (7 mg)

40 získá zpět ve frakcích 30-37 a žádaný produkt (**21**, 20 mg, 0,023 mmol, 61%) se eluuje ve frakcích 75-100 jako pevná látka. Charakterizuje se na základě následujících analytických údajů:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ 8,17 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,58 (m, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,42-7,430 (m, 5H), 7,24 (m), 7,08 (m, 2H), 6,31 (s, 1H, H_{10}), 6,26 (t, 1H, H_{13}), 5,70 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, -NH-), 5,74 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H_2), 5,38 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H_3), 4,98 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz, $\text{PhCH}_2\text{HO-}$), 4,88 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz, $\text{PhCHH}_b\text{O-}$), 4,71 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H_5), 4,65 (s, 1H, H_2), 4,28 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, H_{20a}), 4,07 (d, 1H, H_3), 4,05 (d, 1H, H_{20b}), 2,49-2,34 (m, 1H), 2,38 (s, 3H, - CH_3), 2,23 (m), 2,21 (s, 3H, - CH_3), 2,08 (m), 1,94 (m), 1,82 (s, 3H, - CH_3), 1,37 (d, 1H, H_7), 1,25 (s, 3H, - CH_3), 1,21 (s, 3H, - CH_3).

45

50

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) 202, 172,5; 169,2; 169,1; 167; 155,5; 149,5; 138; 136; 133,5; 133; 130,0; 128,6; 128,4; 128,1; 127,7; 127,2; 126,3; 84,5; 79,9; 79,2; 79,0; 75,3; 75,2; 73; 71,7; 66,5; 56; 42,5; 38,2; 36; 34,7; 32; 25,7; 21,5; 21; 20,5; 15,5; 14,2 ppm.

Hmotnostní spektrum 866,3423. $C_{48}H_{51}NO_{14}+H$ vyžaduje 866,3388; 848, 806, 788, 551, 533, 491, 105, 91 m/z.

5 Příklad 24

N-Debenzoyl-N-(t-butyl)oxykarbonyl-2'-{[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]-karbonyl}-7-deoxy-7-fluortaxol (sloučenina **13DA**); (({2aR-[2a α ,4a β ,6 β ,9 α ,(α R*, β S*),11 α ,12 α ,12a α ,12b α]}- β -[(t-butyl)oxykarbonylamino]- α -{[(2,2,2-trichlorethoxy)karbonyl]oxy}benzenpropanová kyselina, 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-4-fluor-11-hydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-yl ester)); a N-debenzoyl-N-(t-butyl)oxykarbonyl-2'-{[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]-karbonyl}-7-deoxy-7 β ,8 β -methanotaxol (sloučenina **14DA**),

15 (({2aR-[2a α ,4a β ,4a β ,6 β ,9 α ,(α R*, β S*),11 α ,12 α ,12a α ,12b α]}- β -[(t-butyl)oxykarbonylamino]- α -{[(2,2,2-trichlorethoxy)karbonyl]oxy}benzenpropanová kyselina,

6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-11-hydroxy-8,13,13-trimethyl-5-oxo-4,4a,7,11-bismethano-1H-cyklodeka[3,4]-benz[1,2-b]-oxet-9-yl ester));

Sleduje se obecný postup příkladu 10 (reakce 2'-tróc-taxolu s methylDASTem), s použitím N-debenzoyl-N-(t-butyl)oxykarbonyl-2'-tróc-taxolu (sloučenina **12DA**, 1,800 g, 1,75 mmol) a dimethylaminosulfurtrifluoridu (methylDAST, 0,286 ml, 0,390 g, 2,93 mmol) v dichlormethanu (120 ml) při -78 °C, pod dusíkem. Po zpracování se surová směs reakčních produktů (1,77 g) chromatografuje se na silikagelu (0,040-0,063 mm, 191 g v 37mm x 350 mm koloně, frakce 45 ml), pomocí dichlormethanového roztoku pro nanesení materiálu na kolonu a 20% aceton-hexanu (1,5 l) následovaného 25% aceton-hexanu pro eluci kolony. Směs obsahující **14DA** (511 mg) eluuje ve frakcích 41-46. Frakce 47-48 (85 mg) obsahující směs produktů. Frakce 49-61 (814 mg) obsahují čistý **13DA**.

Rechromatografování smíšených frakcí 47-48 dá další množství směsi obsahující **14DA** a čistý **13DA**.

35 Čistý **13DA**, která se charakterizuje následujícími analytickými daty:

1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ 8,15 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,51 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,25-7,44 (m, 5H), 6,58 (s, 1H, H_{10}), 6,28 (t, 1H, J = 8,7 Hz, H_{13}), 5,77 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H_2), 5,51 (d, 1H, -NH-), 5,48 (d, 1H, J = 10,0 Hz, H_3), 5,40 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H_2), 5,05 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H_5), 4,77 (d, 1H, J = 11,8, troc- H_a), 4,68 (d, 1H, J = 11,8, troc- H_b), 4,58 (dd, 1H, J = 4,6; 46,9 Hz, H_7), 4,39 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H_{20a}), 4,27 (d, 1H, J = 8,4; H_{20b}), 4,04 (d, 1H, J = 7,1 Hz, H_3), 2,57 (m, 1H, H_{6a}), 2,48 (s, 3H, -CH $_3$), 2,21 (s, 3H, -CH $_3$), 1,91 (s, 3H, -CH $_3$), 1,73 (s, 3H, CH $_3$), 1,34 (s, 9H, Me $_3$ C-), 1,23 (s, 3H, -CH $_3$), 1,17 (s, 3H, -CH $_3$);

45 Hmotnostní spektrum (FAB): 1026,2660; $C_{48}H_{55}Cl_3FNO_{16}+H$ vyžaduje 1026,2648; 970; 571; 511; 407; 389; 347; 329; 105; 57 m/z.

Všechny frakce obsahující směs **14DA** se kombinují a znovu chromatografují na silikagelu dvě (Merck kolony Lobar velikosti B, 9 ml frakce) pomocí dichlormethanového roztoku pro nanesení materiálu na kolonu a kolona se eluuje 10% $CH_3CN-CH_2Cl_2$ (68 frakcí) a pak 15% $CH_3CN-CH_2Cl_2$.

Čistá sloučenina **14DA** eluuje ve frakcích 100-131 jako pevná látka, která se charakterizuje následujícími analytickými daty:

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 8,15 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,51 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,30–7,44 (m, 5H), 6,34 (s, 1H, H₁₀), 6,30 (t, 1H, J = 8,6, H₁₃), 5,67 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H₂), 5,54 (d, 1H, –NH–), 5,45 (d, 1H, J = 10,1 Hz, H₃), 5,38 (d, 1H, J = 2,3 Hz, H₂), 4,76 (d, 1H, J = 11,8, troc–H_a), 4,76 (1H, H₅), 4,69 (d, 1H, J = 11,8, troc–H_b), 4,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, H_{20a}), 4,09 (d, 1H, J = 7,5 Hz, H₃), 4,04 (d, 1H, J = 8,7 Hz, H_{20b}), 2,48 (m, 1H, H_{14a}), 2,44 (s, 3H, –CH₃), 2,37 (m, 1H, H_{6a}), 2,24 (m, 1H, H_{19a}), 2,20 (s, 3H, –CH₃), 2,11 (d, 1H, J = 16,0 Hz, H_{14b}), 1,90 (s, 3H, –CH₃), 1,66 (m, 1H, H_{19b}), 1,37 (m, 1H, H₇), 1,28 (s, 9H, Me₃C–), 1,27 (s, 3H, –CH₃), 1,25 (s, 3H, –CH₃);

Hmotnostní spektrum nalezeno: 1006,2560; C₄₈H₅₄Cl₃NO₁₆+H vyžaduje 1006,2486; 950, 551, 533, 491, 369, 327, 105, 57 m/z.

15 Příklad 25

N-Debenzoyl-N-(t-butyl)oxykarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol (sloučenina **20**) (((2aR-[2α,4αβ,6β,9α,(αR*,βS*),11α,12α,12α,12bα])-β-[(t-butyl)oxykarbonylamino)-α-hydroxybenzenpropanová kyselina, 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-4-fluor-11-hydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]-oxet-9-yl ester));

Sleduje se obecný postup příkladu 11 (reakce 2'-troc-7-deoxy-7-fluortaxolu s aktivovaným zinkem), ale s použitím N-debenzoyl-N-(t-butyl)oxykarbonyl-2'-{[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]-karbonyl}-7-deoxy-7-fluortaxolu (**13DA**, 0,100 g, 0,097 mmol) a aktivovaného kovového zinku (183 mg následovaného dalšími 50 mg) v 10 ml 9:1 methanol/octová kyselina. Po 1 hodině reakční doby se reakční směs skladuje přes noc při –33 °C a pak se zpracuje. Surový produkt se chromatografuje (silikagel, 40% ethylacetát-hexan, frakce 8 ml), aby se získal žádaný produkt **20** ve frakcích 53–76 jako pevná látka. Charakterizuje se na základě následujících analytických údajů:

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 8,13 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,51 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,30–7,42 (m, 5H), 6,56 (s, 1H, H₁₀), 6,21 (t, 1H, H₁₃), 5,76 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H₂), 5,42 (d, 1H, J = 9,7 Hz, –NH–), 5,29 (d, 1H, H₃), 5,01 (d, 1H, J = 7,5 Hz, H₃), 4,63 (m, 1H, H₂), 4,57 (dd, 1H, J = 4,3; 46,8 Hz, H₇), 4,37 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H_{20a}), 4,27 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H_{20b}), 4,04 (d, 1H, J = 7,1 Hz, H₃), 2,56 (7 linek, 1H, H_{6a}), 2,39 (s, 3H, –CH₃), 2,31 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,22 (s, 3H, –CH₃), 2,14 (dd, 1H), 1,81 (s, 3H, –CH₃), 1,73 (s, 3H, –CH₃), 1,34 (s, 9H, –Me₃C–), 1,23 (s, 3H, –CH₃), 1,18 (s, 3H, –CH₃);

40

Příklad 26

N-Debenzoyl-N-(t-butyl)oxykarbonyl-7-deoxy-7-β,8β-methanotaxol (sloučenina **23**), (((2aR-[2α,4β,4aβ,6β,9α,(αR*,βS*),11α,12α,12α,12bα])-β-[(t-butyl)oxykarbonylamino)-α-hydroxybenzenpropanová kyselina, 6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-11-hydroxy-8,13,13-trimethyl-5-oxo-4,4a,7,11-bismethano-1H-cyklodeka[3,4]benz[1,2-b]oxet-9-yl ester));

Sleduje se obecný postup příkladu 11 (reakce 2'-troc-7-deoxy-7-fluortaxolu s aktivovaným zinkem), ale s použitím N-debenzoyl-N-(t-butyl)oxykarbonyl-2'-{[(2,2,2-trichlorethyl)oxy]-karbonyl}-7-deoxy-7-β,8β-methanotaxolu (**14DA**, 0,100 g, 0,099 mmol) a aktivovaného kovového zinku (200 mg následovaného dalšími 50 mg) v 10 ml 9:1 methanol/octová kyselina. Po zpracování po 3 hodinách reakční doby a chromatografii surového produktu (silikagel,

40% ethylacetát– hexan, frakce 8 ml), se získá žádaný produkt **23**, který se eluuje ve frakcích 58–86 jako pevná látka. Charakterizuje se na základě následujících analytických údajů:

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 8,15 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,51 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,28–7,45 (m, 5H), 6,33 (s, 1H, H₁₀), 6,27 (t, 1H, H₁₃), 5,67 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H₂), 5,36 (d, 1H, J = 9,5 Hz, H₃), 5,30 (d, 1H, –NH–), 4,73 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H₂), 4,62 (m, 1H, H₅), 4,31 (d, 1H, J = 8,6 Hz, H_{20a}), 4,09 (d, 1H, J = 7,5 Hz, H₃), 4,04 (d, 1H, J = 8,7 Hz, H_{20b}), 2,46 (d často t, 1H, J = 4,3; 16,1 Hz, H_{6a}), 2,38 (s, 3H, –CH₃), 2,24 (m, 1H), 2,21 (s, 3H, –CH₃), 2,10 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 1,85 (s, 3H, –CH₃), 1,67 (dd, 1H, J = 7,1; 5,2 Hz), 1,36 (m, 1H, H₇), 1,28 (s, 12H, Me₃C–, –CH₃), 1,25 (s, 3H, –CH₃);

Příklad 29

2'-TES-7-deoxy-7-α-chlortaxol

Roztok 2'-TES-taxol 7-triflátu (příprava 15 A, 1 ekvivalent) v N,N-dimethylformamidu (DMF) se míchá s chloridem draselným (10 ekvivalentů). Přidá se katalyzátor transferu fáze a reakční směs se zahřeje, aby se zvětšila rychlost reakce. Průběh reakce se sleduje TLC. Reakční směs se zpracovává přidáním vody a extrakcí dichlormethanem. Organické extrakty se suší, zfiltrují a koncentrují. Surový zbytek reakčního produktu se chromatografuje se na silikagelu, což dá čistou titulní sloučeninu

Příklad 30

7-Deoxy-7-α-chlortaxol

Podle postupu přípravy 12A, ale vycházejí z 2'-TES-7-deoxy-7-α-chlortaxolu se připraví titulní sloučenina.

Podle obecných postupů příkladů 29 a 30, ale s použitím vhodných kovových solí, jako jsou bromid sodný či draselný nebo jodid sodný či draselný, v postupu příkladu 29 se připraví následující sloučeniny:

7-deoxy-7-α-bromtaxol,

7-deoxy-7-β-bromtaxol,

7-deoxy-7-α-jodtaxol,

7-deoxy-7-β-jodtaxol.

Příklad 31

Příprava N-debenzoyl-N-(t-butyl)aminokarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxolu, sloučenina 28

N-Debenzoyl-N-Cbz-7-deoxy-7-fluortaxol (**18**, příprava 39, 60 mg, 0,07 mmol) se rozpustí v 3 ml absolutního ethanolu a k roztoku se přidá 20 mg 10% paládium na uhlíku a hydrogenuje se za atmosférického tlaku 6 hodiny. TCL ukazuje, že nezbyl žádný výchozí materiál. Reakční směs se zfiltruje celitem a koncentruje ve vakuu. Zbytek, 13-(β-fenylizoserinyl)-7-fluor-baccatin III (**19**, příprava 40, 52 mg, 0,07 mmol) se rozpustí v THF (0,700 ml) a ochladí se na 0 °C. K tomu se přidá t-butylizokyanát (0,007 ml, 0,061 mmol). TLC ukazuje nějaký zbylý amin, tak se přidá dalších 0,007 ml. Po 20 hodinách se roztok koncentruje ve vakuu. Chromatografuje se na 6 g silikagelu plněného 1:2 ethylacetát–hexanem. Kolona se eluuje 30 ml 1:2 ethylacetát–hexanem,

60 ml 2:3 ethylacetát–hexanem, 50 ml 1:1 ethylacetát–hexanem a 20 ml 2:1 ethylacetát–hexanem. Odebírají se frakce 3 ml. Žádaný N–debenzoyl–N–(t–butyl)aminokarbonyl–7–deoxy–7–fluortaxol se nachází ve frakcích 35–52.

- 5 Hmotnostní spektrum (FAB– vysoké rozlišení) Teorie 851,3766 nalezeno 851,3792.

¹H–NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,16 (s, 3H), 1,20 (s), 1,80 (s, 3H), 2,15–2,60 (m), 2,19 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,02 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,88 (brs, 12H), 4,99 (d, 1H), 5,34 (m, 2H), 5,76 (d, 1H), 6,13 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 7,32 (m), 7,49 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 8,11 (d, 2H).

Příklad 32

- 15 Příprava N–debenzoyl–N–(t–butyl)aminokarbonyl–7–deoxy–7β,8β–methanotaxolu sloučenina 29

N–Debenzoyl–N–Cbz–7–deoxy–7β,8β–methano–taxol (21, příprava 42, 60 mg, 0,07 mmol) se rozpustí v 3 ml absolutního ethanolu a k roztoku se přidá 20 mg 10% paládia na uhlíku a hydrogenuje se za atmosférického tlaku 5,5 hodiny. TCL ukazuje, že nezbyl žádný výchozí materiál. Reakční směs se zfiltruje celitem a koncentruje ve vakuu.

Zbytek, což je 13–(β–fenylizoserinyl)–7–deoxy–7β,8β–methano–baccatin III (22, příprava 4, 52 mg, 0,07 mmol) se rozpustí v THF (1 ml) a přidá se t–butylizokyanát (8 ml, 0,07 mmol). TLC ukazuje nějaký zbylý amin, tak se směs ochladí se na 0 °C a přidá se dalších 7 ml t–butylizokyanát. Amin stále zbývá, tak přidává dalších 7 ml a 3 x 5 ml, s kontrolou TLC mezi každým přidáváním. K reakční směs se přidá voda na ukončení reakce a roztok se dělí mezi kyselou solanku a ethylacetát. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se filtruje přes síran sodný a koncentruje. Chromatografuje se na 6 g silikagelu plněného 1:2 ethylacetát–hexanem. Kolona se eluuje 30 ml 1:2 ethylacetát–hexanem, 50 ml 2:3 ethylacetát–hexanem a 80 ml 1:1 ethylacetát–hexanem. Odebírají se frakce 3 ml. Žádaný N–debenzoyl–N–(t–butyl)aminokarbonyl–7–deoxy–7–β,8β–methanotaxol se nachází ve frakcích 29–48.

Hmotnostní spektrum (FAB–vysoké rozlišení) Teorie 831,3704 nalezeno 831,3717.

¹H–NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,18 (s); 1,23 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,66 (m); 1,82 (s, 3H); 1,98–2,48 (m); 2,20 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 4,05 (m, 2H); 4,30 (d, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,60 (d, 1H); 4,73 (m, 1H); 5,33 (m, 1H); 5,66 (d, 1H); 6,19 (m, 1H); 6,31 (s, 1H); 7,32 (m); 7,51 (m, 2H); 7,61 (m, 1H); 8,13 (d, 2H).

Deriváty 7–deoxy–7β,8β–methano–taxolu, jejichž 2'–hydroxylová skupina je esterifikovaná, se připraví přímo ze žádaných 7–deoxy–7–β,8β–methano–taxolů způsoby, které jsou dány v: A. E. Mathew aj., J. Med. Chem., 35, 145 (1992), patentu US 4 960 79, patentu US 4 942 184; patentu US 5 059 699.

Podle obecných postupů Mathew aj. (viz patenty US 4 960 790, 4 942 184 a 5 059 699, ale náhradou vhodných analogů 7–deoxy–7β,8β–methano–taxolů se připraví následující sloučeniny:

2'–sukcinyl–7–deoxy–7β,8β–methano–taxol;

2'–(β–alanyl)–7–deoxy–7β,8β–methano–taxol mravenčan;

2'–glutaryl–7–deoxy–7β,8β–methano–taxol;

- 2'-[C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 2'-(β-sulfopropionyl)-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 5 2'-(2-sulfopropionyl)sukciny-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 2'-(3-sulfopropylamido)sukciny-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 2'-(triethylsilyl)-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 10 2'-(t-butyl dimethylsilyl)-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 2'-(N,N-diethylaminopropionyl)-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 15 2'-(N,N-dimethylglycyl)-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 2'-(glycyl)-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 2'-(L-alanyl)-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 20 2'-(L-izoleucyl)-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 2'-(L-valyl)-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 25 2'-(L-prolyl)-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 2'-(L-lysyl)-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 2'-(L-glutamyl)-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 30 2'-(L-arginyl)-7-deoxy-7β,8β-methano-taxol;
- 7-deoxy-7β,8β-methano-taxol; a
- 35 jejich farmaceuticky přijatelné soli, když sloučenina obsahuje buď kyselou, nebo bazickou funkční skupinu.

Taxol a jiné výchozí analogy taxolu jsou známy nebo lze snadno připravit známými způsoby. Viz The Chemistry of Taxol, Pharmac. Ther., 52, str. 1 – 34, (1991), jakož i patenty US čísel
 40 4 814 470, 4 857 653, 4 942 184, 4 924 011, 4 924 012, 4 960 790, 5 015 744, 5 059 699, 5 136 060, 5 157 049, 4 876 399, 5 227 400, jakož i PCT publikaci číslo WO 92/09589, evropské patentové přihlášky 90305845,1 (publikace číslo A2 0 400 971), 89400935,6 (publikace číslo A1 0 366 841) a 90402333,0 (publikace číslo 0 414 610 A1), 87401660,4 (A1 0 253 739), 92308608,6 (A1 0 534 708), 92308609,4 (A1 534 709), a PCT publikace čísel WO 91/17977,
 45 WO 91/17976, WO91/13066, WO 91/13053, které všechny jsou sem zahrnuty tímto odkazem.

Sloučeniny podle vynálezu lze jako takové formulovat do farmaceutických přípravků nebo formulovat do jejich farmaceuticky přijatelných solí, zejména jako netoxické farmaceuticky přijatelné adiční soli nebo přijatelné bazické soli. Tyto soli lze připravit z těchto sloučenin podle
 50 tohoto vynálezu, které obsahují buď kyselé, nebo bazické skupiny podle konvenčních metod.

Normálně se soli připraví reakcí volné báze nebo kyseliny se stechiometrickými množstvími nebo jejich přebytkem anorganických a organických kyselin tvořících žádané soli ve vhodném rozpouštědle nebo kombinaci rozpouštědel. Například lze volnou bázi rozpustit ve vodném

roztoku vhodné kyseliny a sůl získat standardními technikami, například odpařením roztoku. Alternativně se volná báze rozpustí v organickém rozpouštědle, jako je nižší alkanoyl, ether, alkylester nebo jejich směsi, například methanol, ethanol, ether, ethylacetát, roztok ethylacetát-ether a podobně, a potom reaguje s vhodnou kyselinou za vzniku odpovídající soli.

5 Sůl se získá standardními technikami, například filtrací žádané soli z roztoku, nebo se může srážet přidáním rozpouštědla, ve kterém je nerozpustná a z něj získat.

Deriváty taxolu podle vynálezu lze použít k léčení rakoviny, pro jejich cytotoxickou, antitumorovou aktivitu. Nové sloučeniny lze podávat ve formě tablet, pilulek, práškových směsí, kapslí, injektovatelných roztoků, čípků, emulzí, disperzí, směsí s potravinami a jiných vhodných formách. Farmaceutické preparáty, které obsahují sloučeninu se vhodně smíchají s netoxickým farmaceutickým organickým nosičem nebo netoxických farmaceutickým anorganickým nosičem, obvykle asi 0,01 až 2500 mg nebo více na dávkovou jednotku, s výhodou 50 až 500 mg.

10 Typické farmaceuticky přijatelné nosiče jsou například mannitol, močovina, dextransy, laktóza, bramborový a kukuřičný škrob, stearát hořečnatý, klouzek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, ethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, uhličitán vápenatý, ethyloléat, izopropylmyristát, benzylbenzoát, uhličitán sodný, želatina, uhličitán draselný, kyselina křemičitá a jiné obvykle používané přijatelné nosiče. Farmaceutické preparáty mohou také obsahovat netoxické pomocné látky, jako jsou emulgující činidla, konzervační činidla, smáčedla a podobně, jako například

15 sorbitan-monolaurát, triethanolanoleát, polyoxyethylenmonostearát, glycerolmonopalmitát, dioktysulfosukcinát sodný a podobně.

Příkladem typického způsobu přípravy tablet obsahujících aktivní činidlo je například smíchat činidlo s netoxickým pojivem, jako je želatina, akaciová pryskyřice, ethylcelulóza a podobně.

25 Míchání se vhodně provádí v standardním V-mísíči a obvykle za bezvodých podmínek. Pak se čerstvě připravená směs může dělit v konvenčních tabletovacích strojích a kousky formovat do tablet. Čerstvě připravené tablety se mohou povlékat, nebo se mohou ponechat nepotažené. Představiteli vhodných potahů jsou netoxické potahy včetně šelaku, methylcelulózy, karnaubského vosku, kopolymerů styren-kyselina maleová a podobně. Pro orální podávání

30 slisované tablety, obsahující 0,01 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 500 mg, atd. až 2500 mg, se vyrábějí ve světle uvedeného popisu podle technik známých v oboru a vyložených v Remingtonově Pharmaceutical science, kapitola 39, Mack publishing Co., 1965.

K formulaci tablet se aktivní sloučenina míchá s kukuřičným škrobem, laktózou, fosforečnanem vápenatým a uhličitánem vápenatým za suchých podmínek v konvenčním V-mísíči, dokud se všechny ingredience nesmíchají rovnoměrně. Pak se připraví pasta kukuřičného škrobu jako 10% pasta a smíchá se s právě připravenou směsí, dokud se nedostane rovnoměrná směs. Směs se pak prolisuje standardním řídkým sítem, suší se v bezvodé atmosféře a pak se smíchá se stearátem vápenatým a slisuje do tablet a povleče, jestliže je to žádoucí. Jiné tablety obsahující

40 10, 50, 100, 150 mg se připraví podobným způsobem.

Následující formulace I je příkladem formulace tablet obsahujících sloučeninu podle vynálezu.

Formulace I	
Složky	na tabletu, mg
Aktivní sloučenina	50,0
Kukuřičný škrob	15,0
Pasta kukuřičného škrobu	4,5
Uhličitán vápenatý	15,0
Laktóza	67,0
Stearát vápenatý	2,0
Fosforečnan vápenatý	50,0

- Příprava tobolek obsahujících od 10 do 2500 miligramů pro orální podání spočívá podstatně v míchání aktivní sloučeniny s netoxickým nosičem a uzavření směsi do polymerní schránky, obvykle želatiny a podobně. Kapsle mohou mít v oboru známou měkkou formu získanou uzavřením sloučeniny v blízké disperzi do jedlého kompatibilního nosiče, nebo tvrdé kapsle sestávající podstatně z nové sloučeniny smíchané s netoxickou pevnou látkou, jako je mastek, stearát vápenatý, uhličitan vápenatý a podobně. Kapsle obsahující 25 mg, 75 mg, 125 mg a podobně nové sloučeniny, jednotlivě nebo směsí dvou či více nových sloučenin se připraví například následovně:

Formulace II	
Složky	na toboleku, mg
Aktivní sloučenina	50,0
Uhličitan vápenatý	100,0
Laktóza, U.S.P.	200,0
Škrob	130,0
Stearát hořečnatý	4,5

- Shora uvedené složky se smíchají v standardním mísiči a pak se rozdělí do komerčně dostupných kapslí. Když se použijí vyšší koncentrace aktivní látky, provede se odpovídající redukce množství laktózy.
- Sloučeniny podle vynálezu lze také sušit vymrazováním a jestli je to žádoucí, kombinovat s jinými farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami, aby se připravily formulace pro parenterální, injekční podání. Pro takové podávání lze formulaci upravit ve vodě (normální, fyziologický roztok) nebo směsi vody a organického rozpouštědla, jako je propylenglykol, ethanol a podobně.
- Podávaná dávka, ať již jediná dávka, mnohonásobná dávka či denní dávka, se bude ovšem měnit s danou sloučeninou podle vynálezu, vzhledem k různé potenci sloučeniny, vybrané cesty podávání, velikosti příjemce a povaze pacientova stavu. Podávaná dávka není předmětem určitých mezí, ale bude jí obvykle účinné množství nebo ekvivalent na molární bázi farmakologicky aktivní volné formy získané z dávkové formulace podle metabolického uvolňování aktivního léku, aby se dosáhly jeho žádané farmakologické a fyziologické účinky.
- Typicky lze sloučeniny podle vynálezu podávat intravenózně v dávkách 1 – 500 mg na pacienta během ošetření, s výhodou v dávkách 2 – 100 mg, přesná dávka by závisela na věku, hmotnosti a kondici pacienta. Například vhodná formulace pro injekce je použití roztoku sloučeniny podle tohoto vynálezu ve směsi polysorbátového alkoholu a dehydratovaného alkoholu (například 1:1) následovaná zředěním 5% dextrózou před infuzí nebo injekcí.
- Sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečné pro stejné typy rakoviny, pro které se ukázal být aktivní taxol, včetně lidské rakoviny vaječníků, rakoviny prsu a zhoubných melanomů, jakož i rakoviny plic, rakoviny žaludku, rakoviny tlustého střeva, rakoviny hlavy a šíje a leukémie. Viz například klinickou farmakologii taxolu, kterou shrnuli Eric K. Rowinsky a Ross C. Donehower, *The Clinical Pharmacology and Use of Antimicrotubule Agents in Cancer Chemotherapeutics*, Pharmac. Ther., vyd. 52, str. 35 – 84, (1991). Klinické a předklinické studie taxolu referují William J. Slichenmyer a Daniel D. Von Hoff, *Taxol: A New and Effective Anti-cancer Drug*, Anti-Cancer Drugs, vyd. 2, str. 519 – 530, (1991).
- Biologická aktivita 7-deoxy-7 β ,8 β -methanotaxolových sloučenin (vzorec II) podle vynálezu byla potvrzena pomocí dobře známých postupů. Například srovnání cytotoxicity 7-deoxy-7 β ,8 β -methanotaxolu (sloučenina IIb, produkt příkladu 19) se samotným taxolem na buňkách L1210 karcinomu myši leukémie v kultuře naznačilo, že IC₉₀ (koncentrace 90% inhibice růstu) pro 7-deoxy-7 β ,8 β -methanotaxol byla 0,025 μ g/ml a pro taxol 0,06 μ g/ml. V *in vitro* testu

polymerace tubulinu, provedeném podle způsobu F. Gaskin aj., J. Mol. Biol., 89: 737 (1974) 7-deoxy-7 β ,8 β -methanotaxol byl schopený vyvolat polymeraci tubulinu in vitro při 20 °C způsobem velmi podobným taxolu.

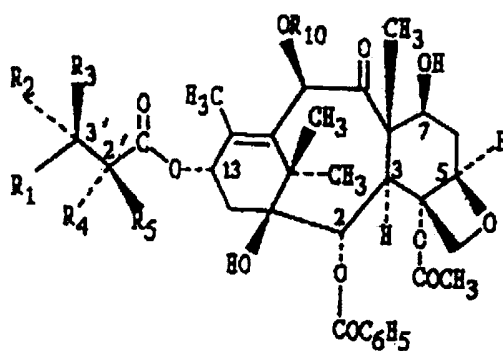
- 5 Biologická aktivita 7-deoxy-7-halogentaxolových sloučenin (vzorec III) podle vynálezu byla potvrzena pomocí dobře známých postupů. Například srovnání cytotoxicity 7-deoxy-7-fluor-
taxolu (sloučenina IIIb, produkt příkladu 11) se samotným taxolem na buňkách A2780 (lidská
10 rakovina vaječníků) v kultuře naznačilo, že IC₉₀ (koncentrace 90% inhibice růstu) pro
7-deoxy-7-fluortaxol byla 0,016 μ g/ml a pro taxol 0,007 μ g/ml. V *in vitro* testu polymerace
tubulinu, provedeném podle způsobu F. Gaskin aj., J. Mol. Biol., 89: 737 (1974) 7-deoxy-7-
fluortaxol byl schopený vyvolat polymeraci tubulinu in vitro při 20 °C způsobem velmi podobným
taxolu. V tomto testu 7-deoxy-7-fluortaxol byl asi z poloviny aktivní jako taxol.

- 15 Biologická aktivita sloučenin podle tohoto vynálezu byla dále potvrzena pomocí dobře známých
postupů proti L1210 leukémii a výsledky jsou uvedeny v tabulce 1. Výsledky se získaly pomocí
standardního dobře známého postupu (L. H. Li, S. L. Kuentzel, L. L. Murch, L. M. Pschigoga
a W. C. Krueger, Comparative biological and biochemical effects of nogalamycin and its analogs
on L1210 leukemia, Cancer Res., 39, 4816-4822 (1979)). Výsledky jsou vyjádřeny jako IC₅₀ což
20 je koncentrace léku potřebná k inhibici růstu buněk na 50 % neošetřovaných kontrolních buněk.
Nižší čísla ukazují větší aktivitu.

Tabulka 1

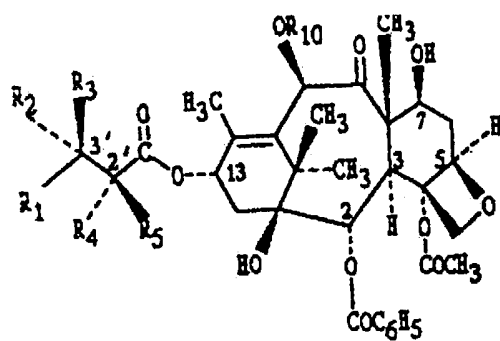
Sloučenina číslo	L1210 (IC ₅₀ µg/ml)
13AA	0,054
14AA	>0,1
IIIb	0,010
IIb	0,012
13DA	0,015
14DA	0,012
20	0,0038
23	0,0046
28	0,0055
29	0,006
Taxol	0,015
Taxoter	0,004

Schéma A-I

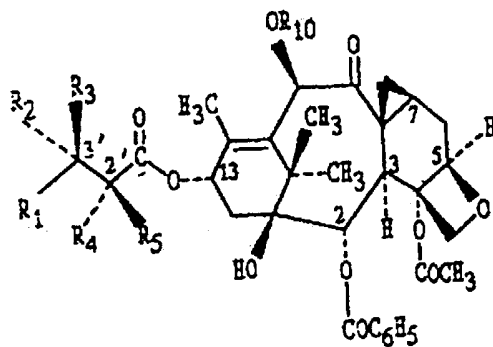


A-I

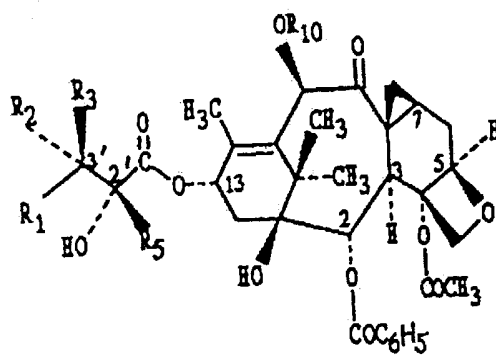
Schéma A-II



A'-1

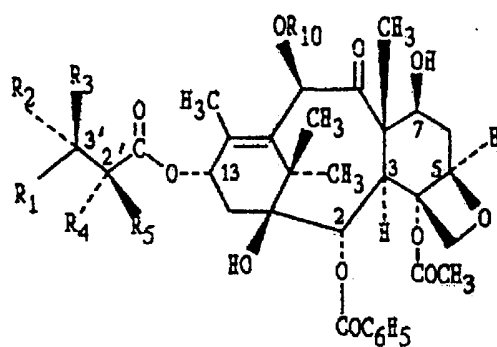


A'-2

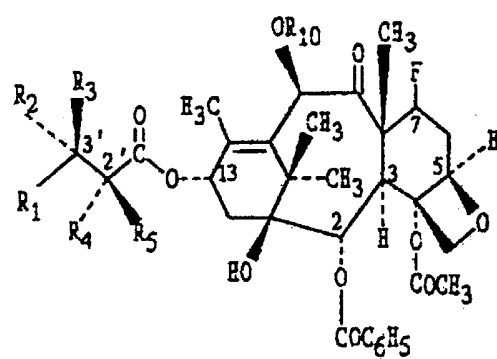


A'-3

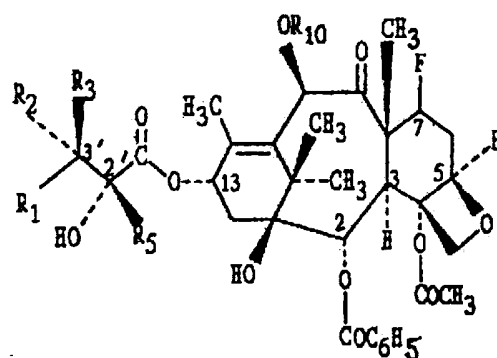
Schéma A-III



A''-1



A''-2



A''-3

Schéma A'

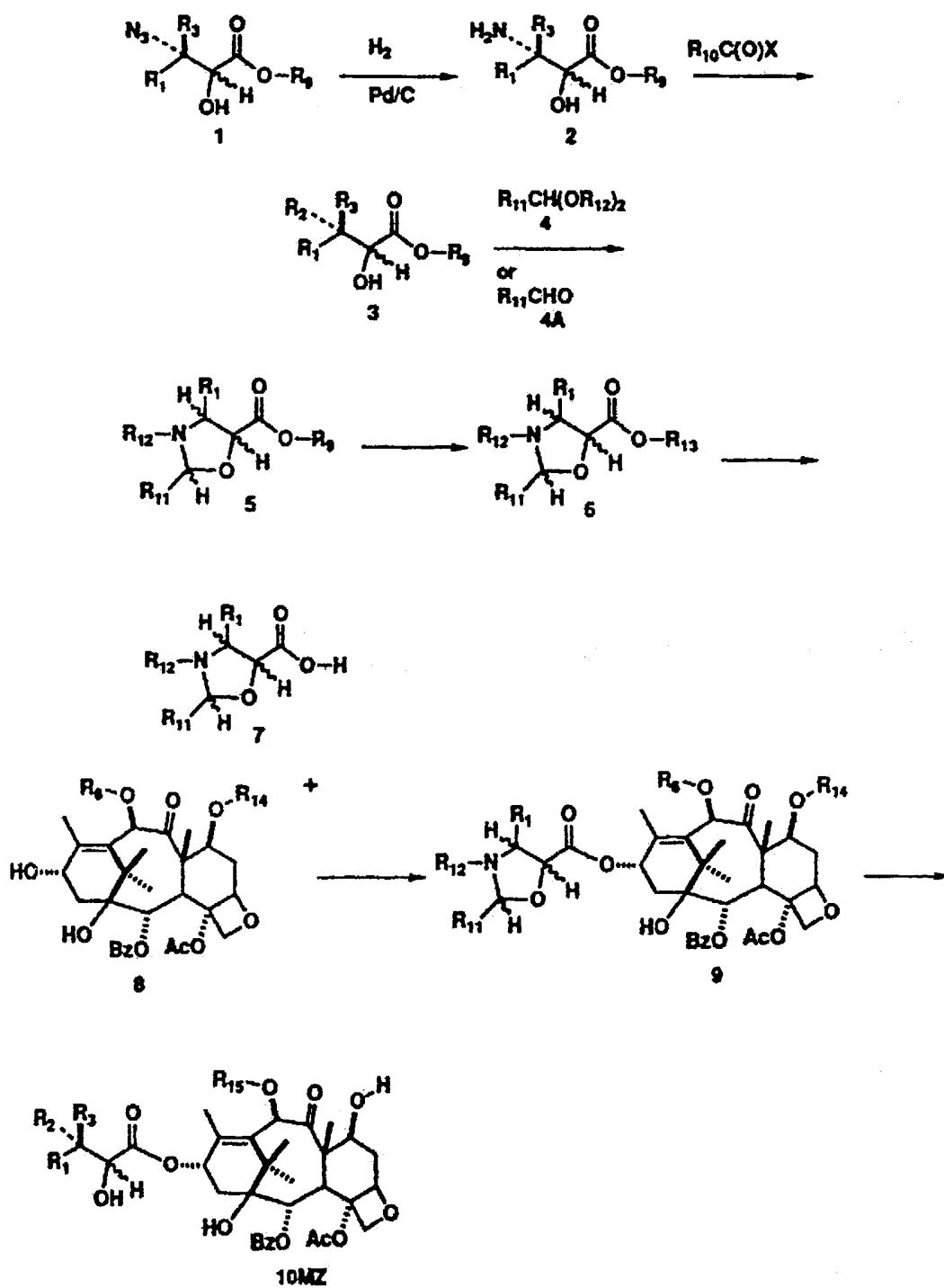


Schéma B

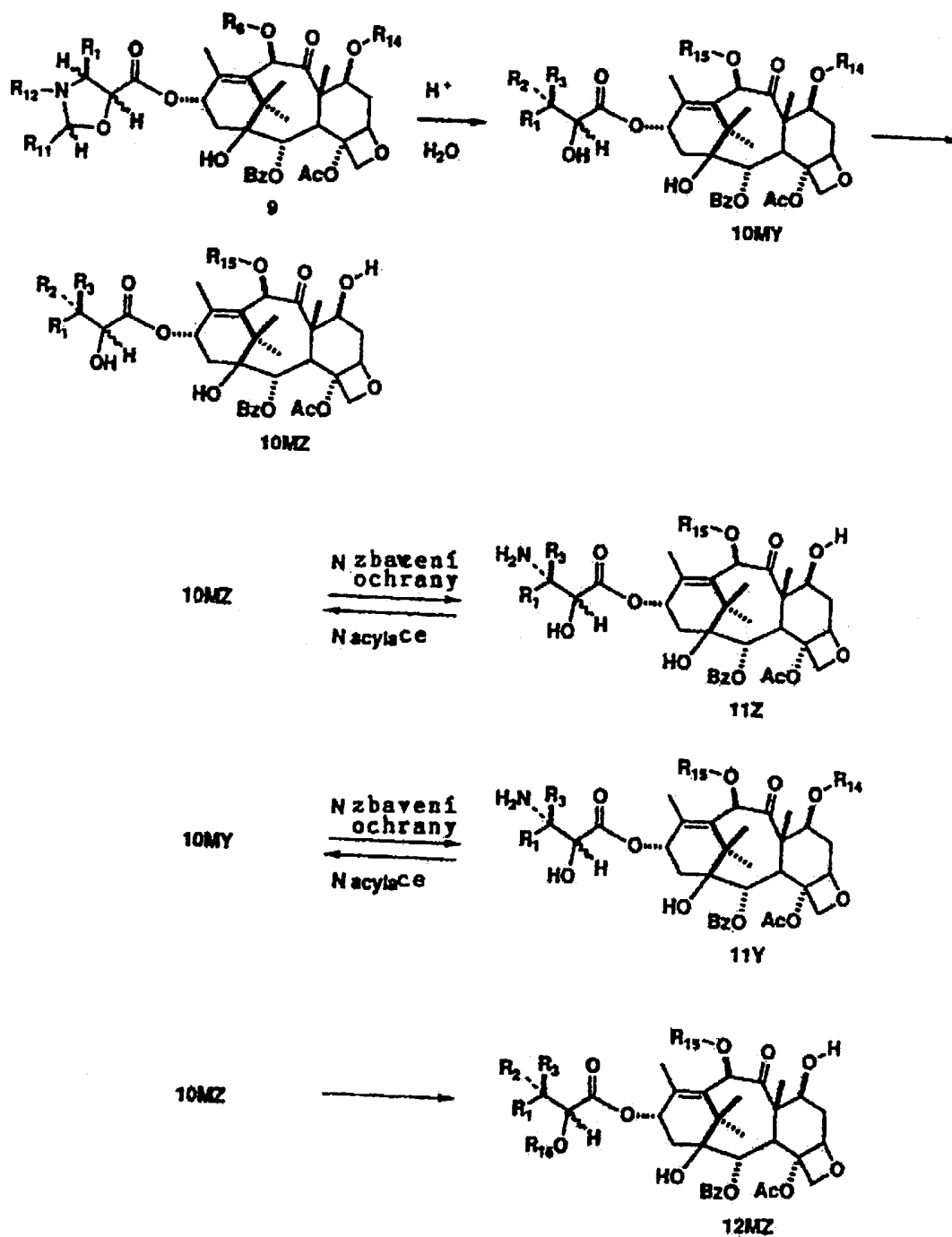
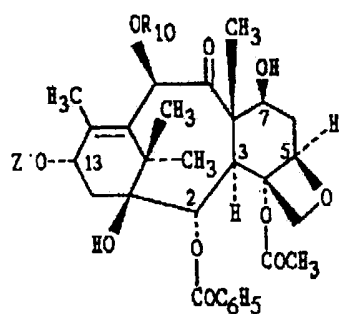
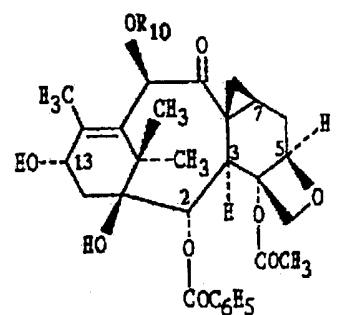


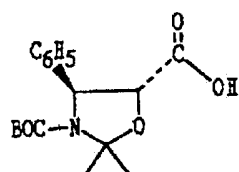
Schéma B II



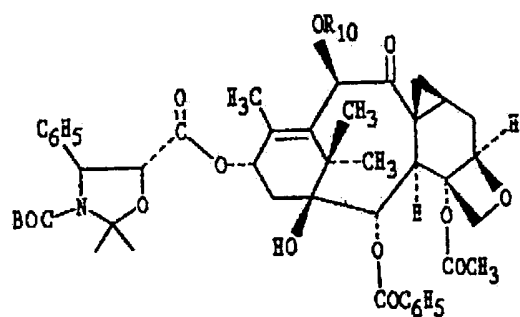
B-1



B-2

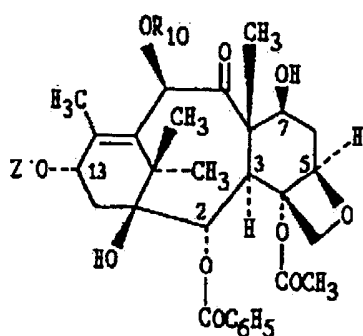


B-3

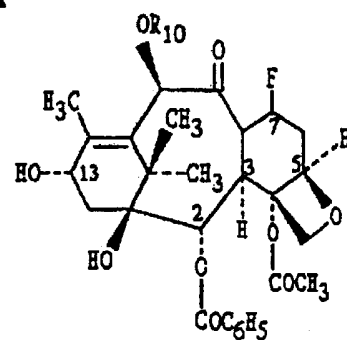


B-4

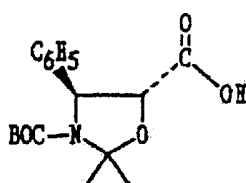
Schéma B III



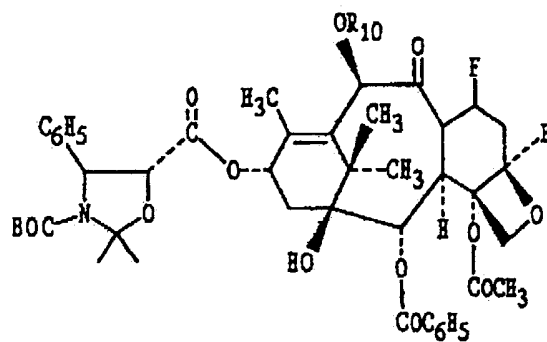
B-1



B-2



B-3



B-4

Schéma C

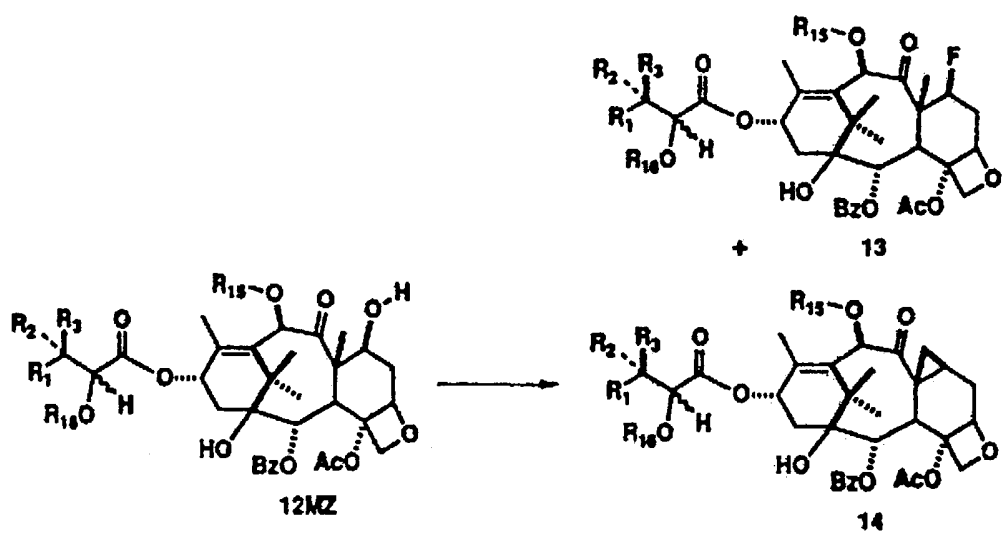
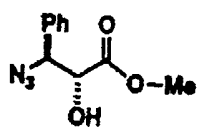
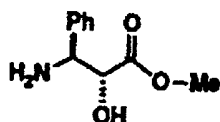


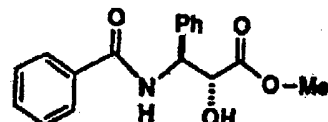
Schéma vzorců



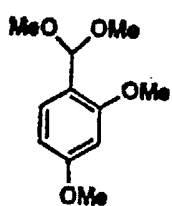
1



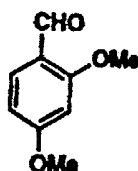
2



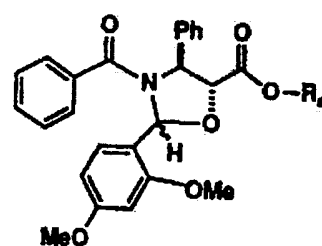
3A



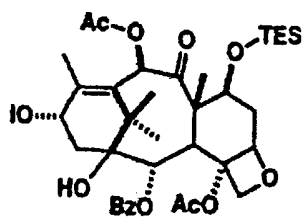
4



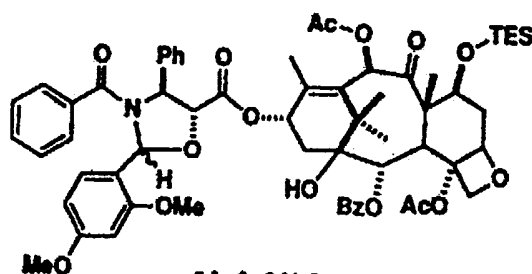
4A



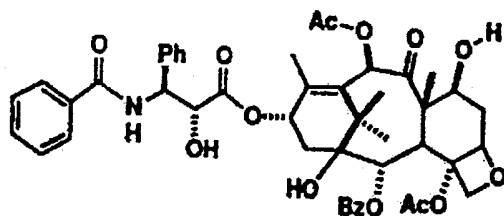
5Aa, 5Ab $R_a = \text{Me}$
 6Aa, 6Ab $R_a = \text{K}$
 7Aa, 7Ab $R_a = \text{H}$



8A

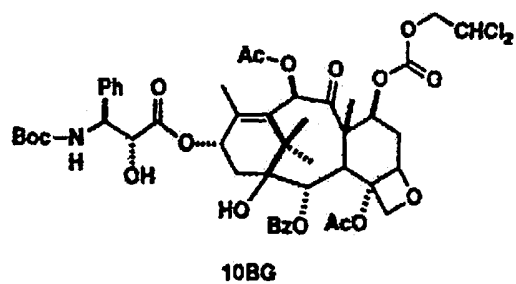
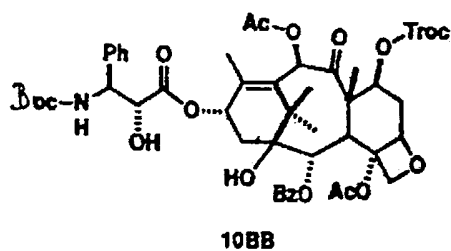
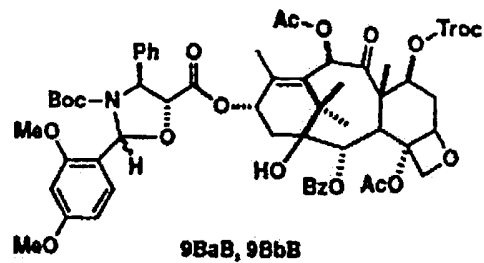
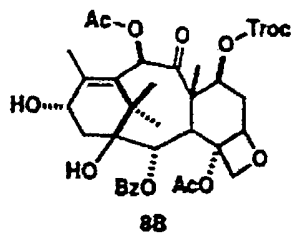
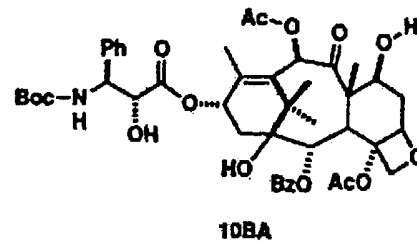
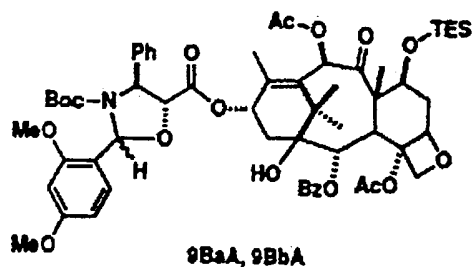
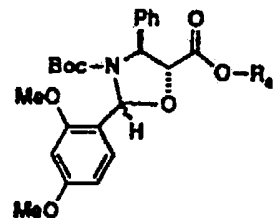
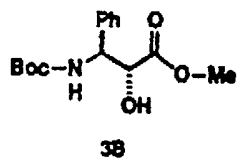


9AaA, 9AbA

10AA
taxol

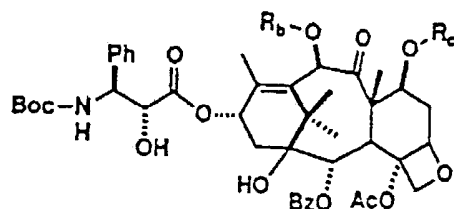
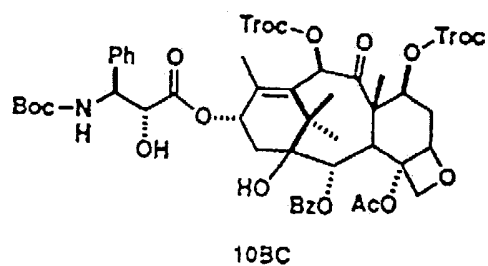
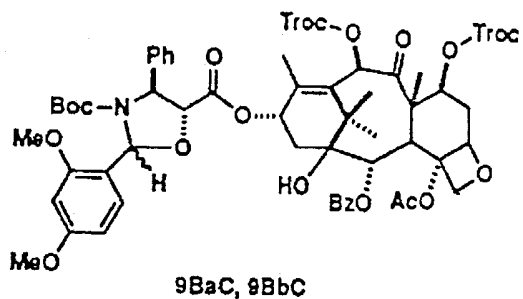
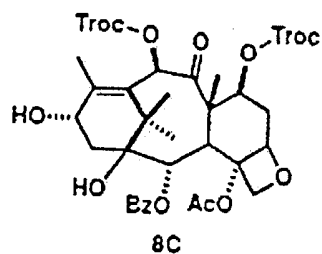
TES = $\text{Si}(\text{Et})_3$
 Ph = phenyl
 Ac = $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$
 Bz = $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$

Schéma vzorců – pokračování

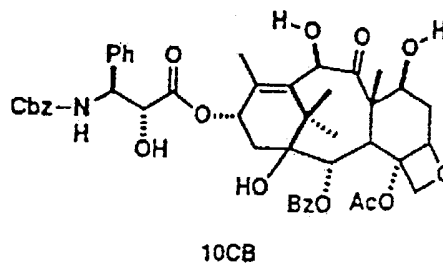
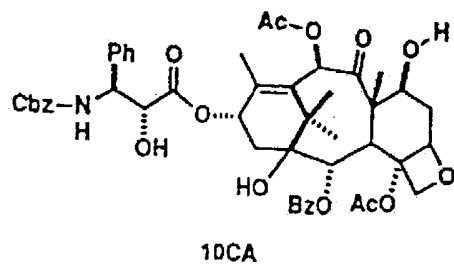
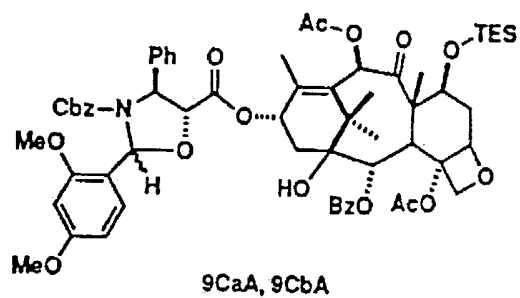
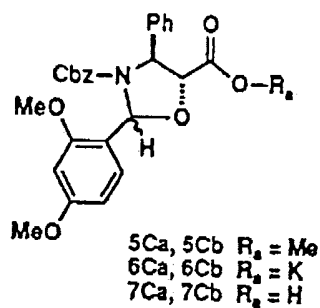
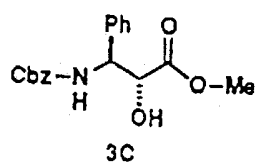


Troc = $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CCl}_3$
Boc = $\text{C}(\text{O})\text{O}-t\text{-Bu}$

Schéma vzorců-pokračování



BD $R_b = H, R_c = C(O)OCH_2CHCl_2$
 BE $R_b = C(O)OCH_2CHCl_2, R_c = H$
 BF $R_b = H, R_c = H$ Taxoter



$Cbz = C(O)OCH_2C_6H_5$

Schéma vzorců – pokračování

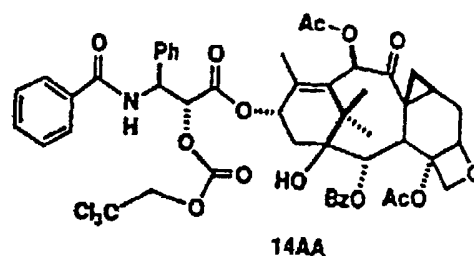
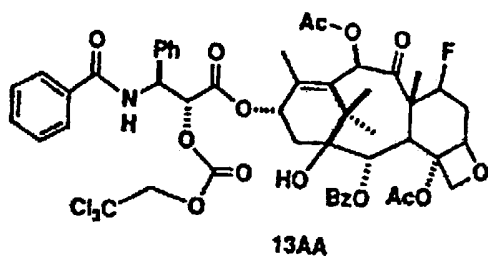
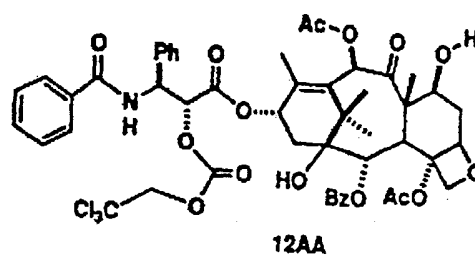
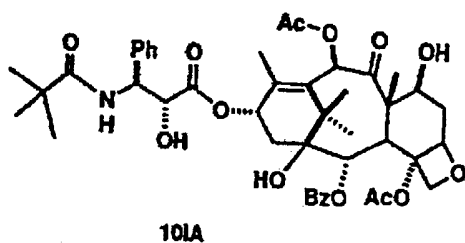
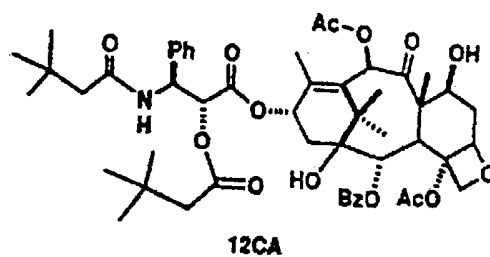
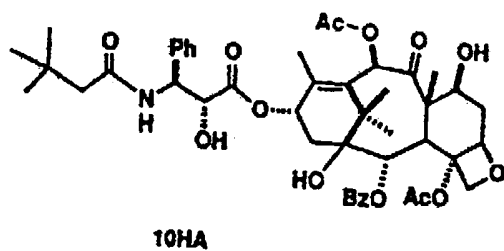
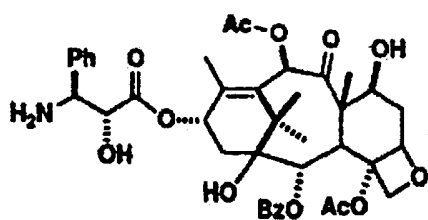
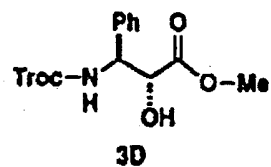


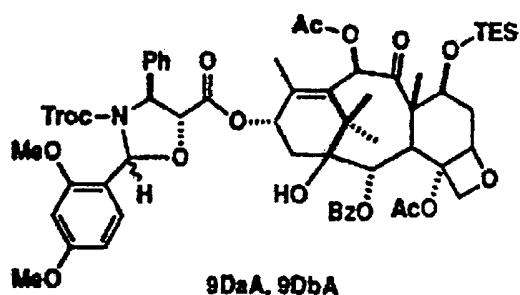
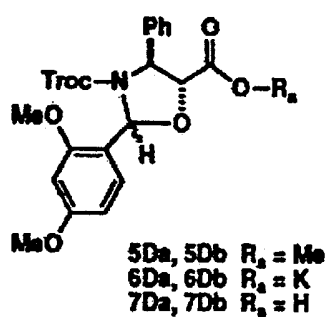
Schéma vzorců – pokračování



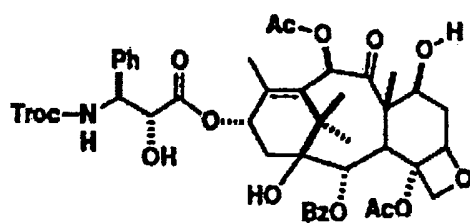
11A



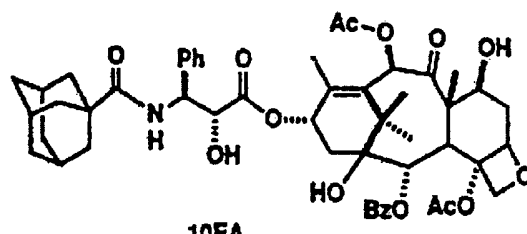
3D



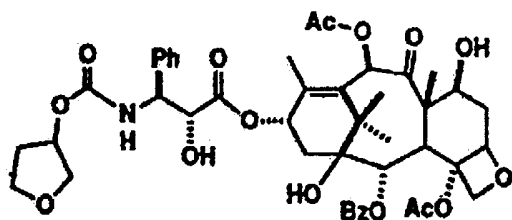
9DaA, 9DbA



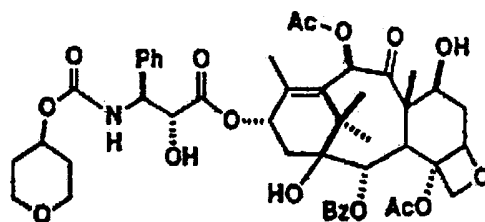
10DA



10EA



10FA



10GA

Schéma vzorců – pokračování

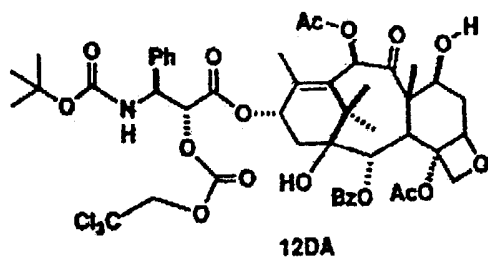
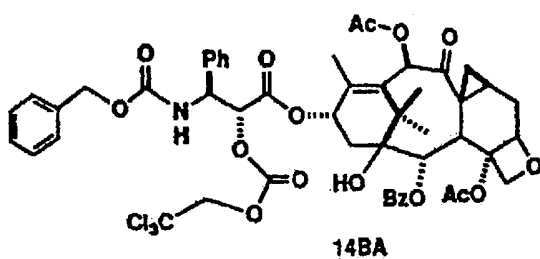
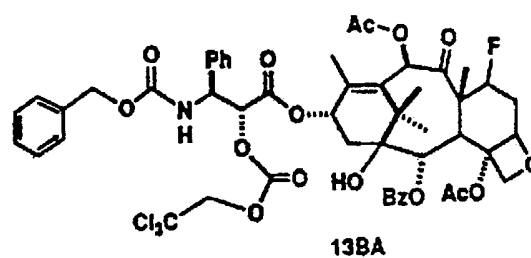
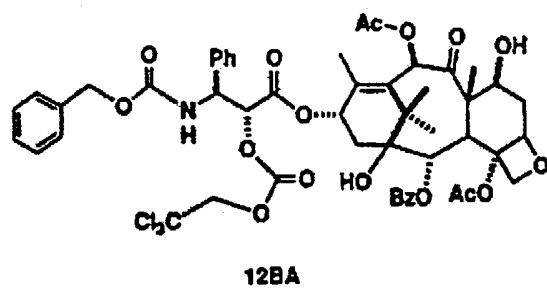


Schéma vzorců – pokračování

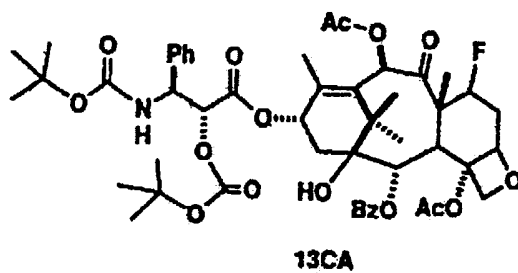
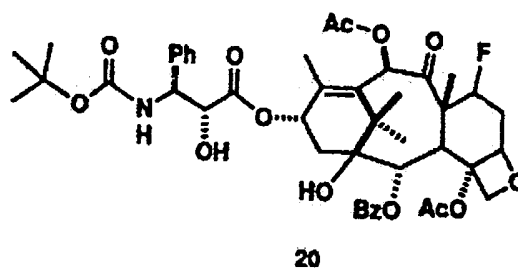
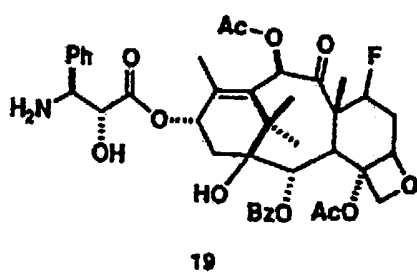
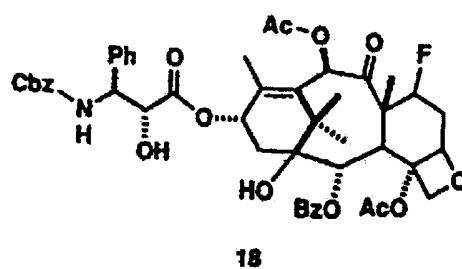
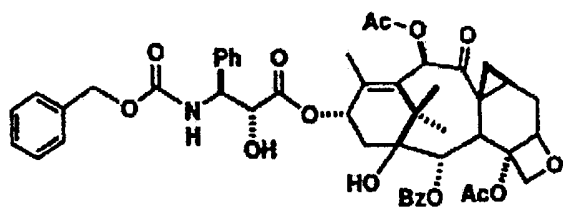
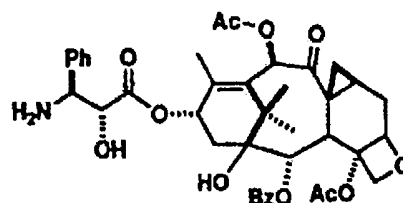


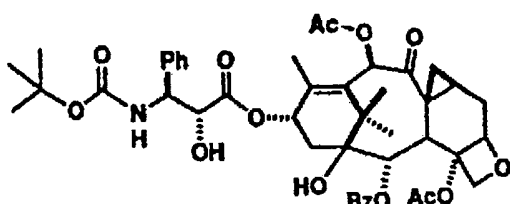
Schéma vzorců – pokračování



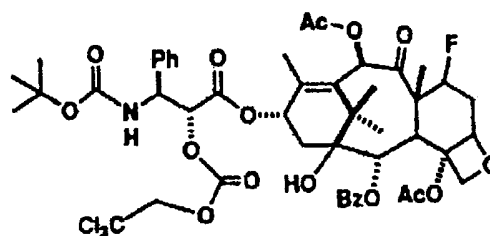
21



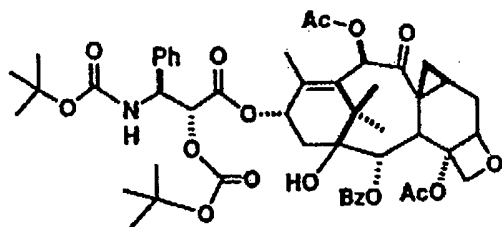
22



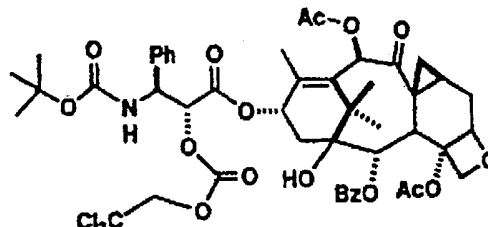
23



13DA



14CA



14DA

Schéma vzorců – pokračování

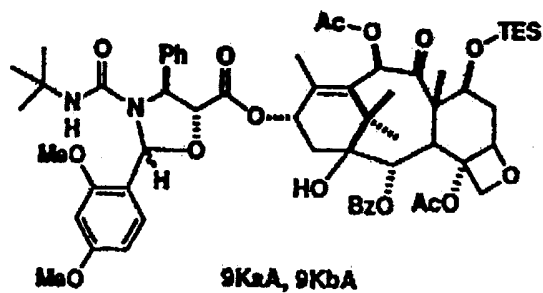
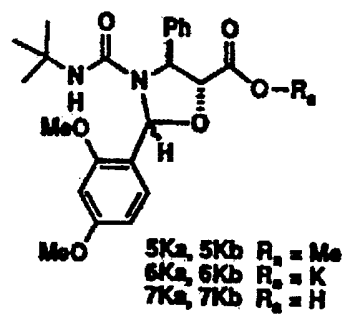
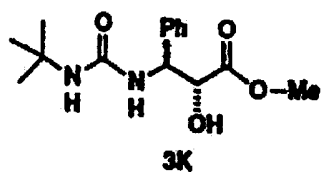


Schéma vzorců – pokračování

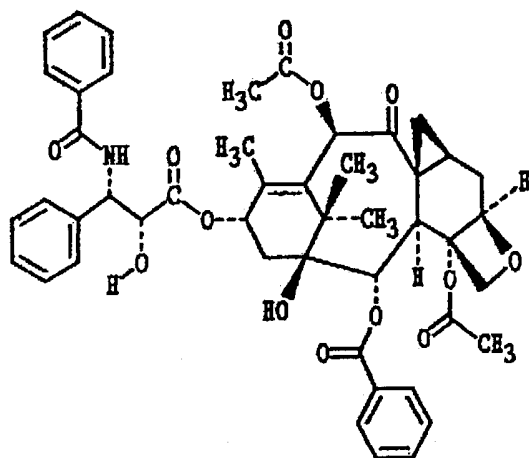
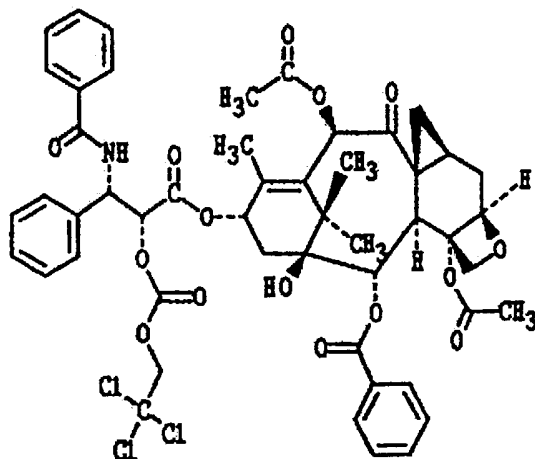


Schéma vzorců – pokračování

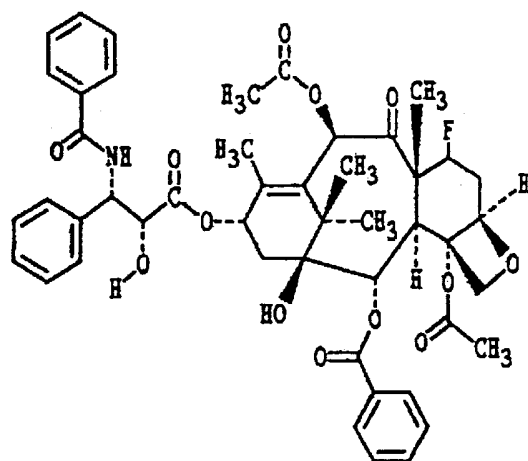
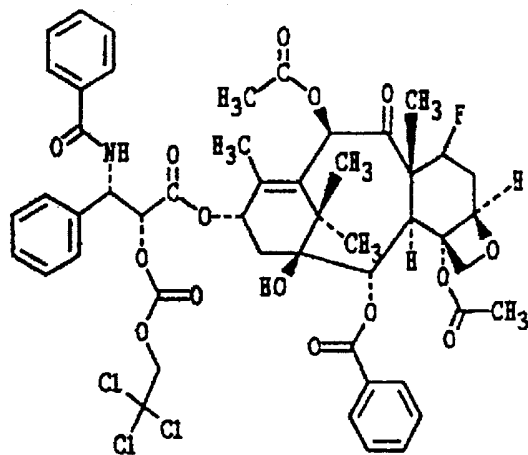


Schéma vzorců – pokračování

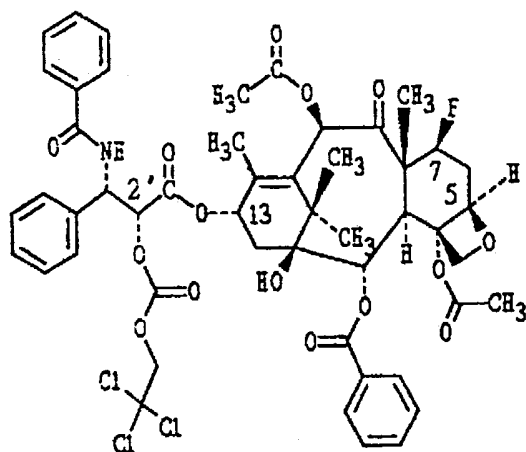
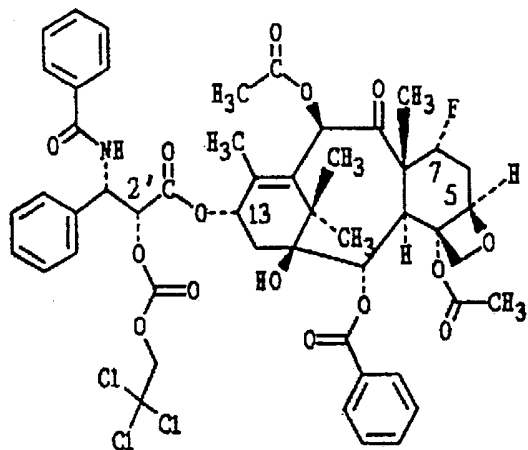


Schéma vzorců – pokračování

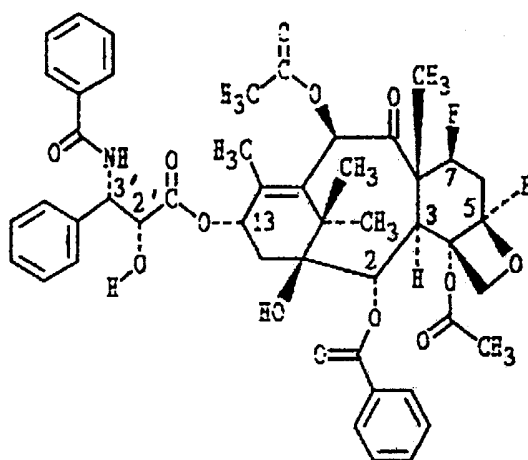
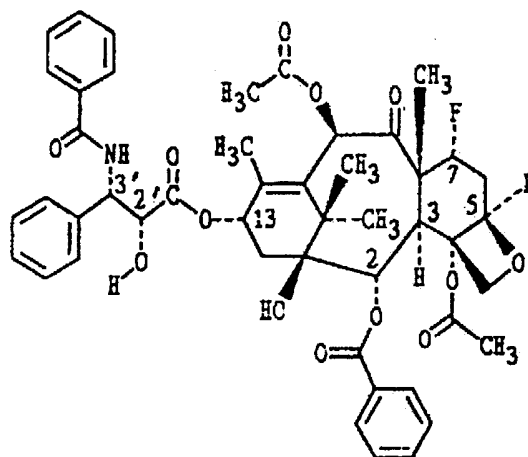


Schéma vzorců – pokračování

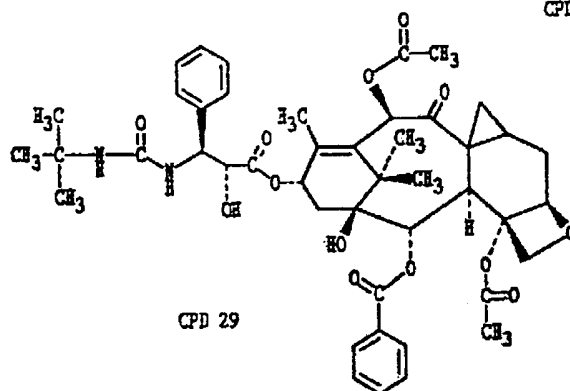
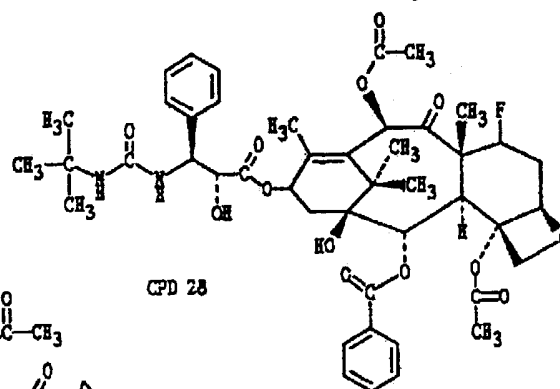
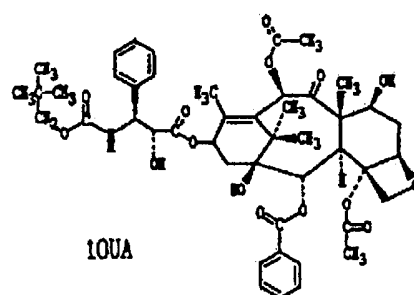
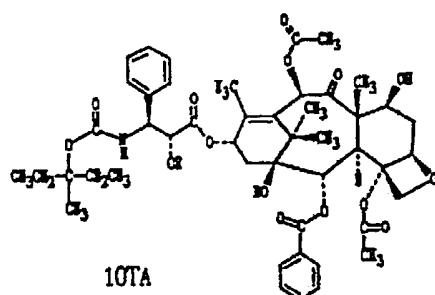
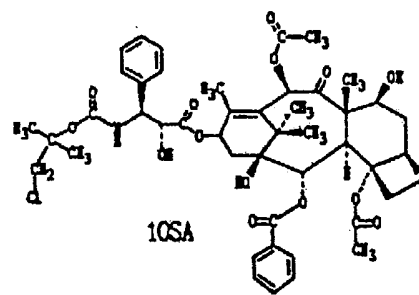
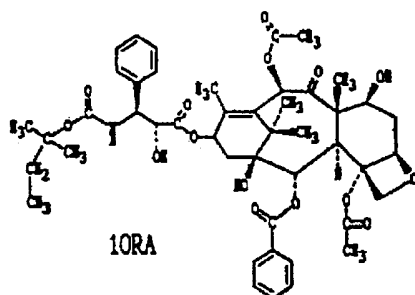


Schéma vzorců – pokračování

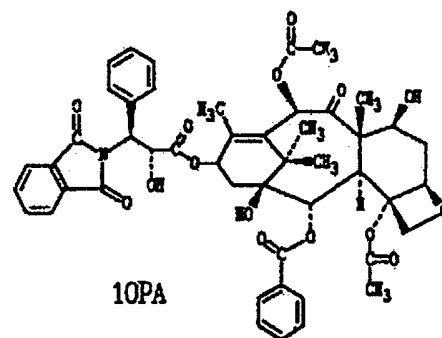
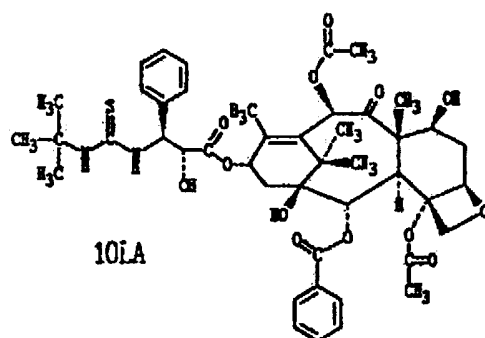
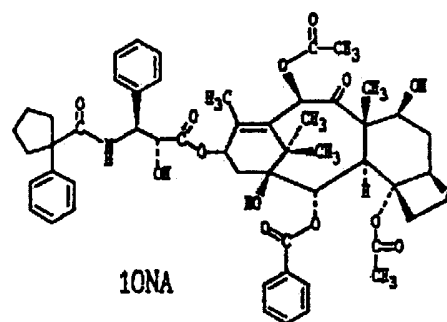
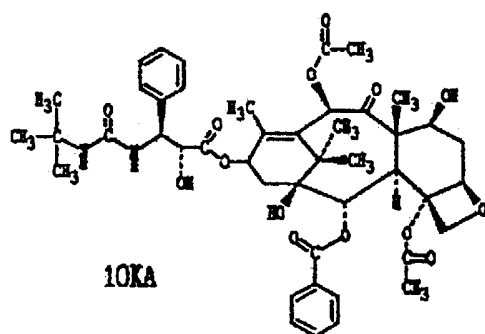
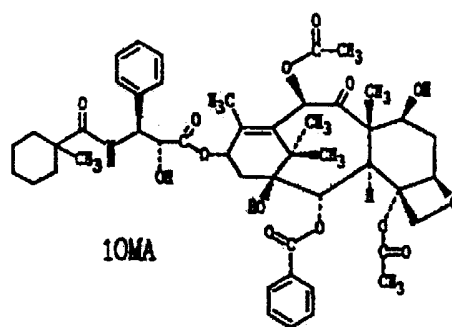
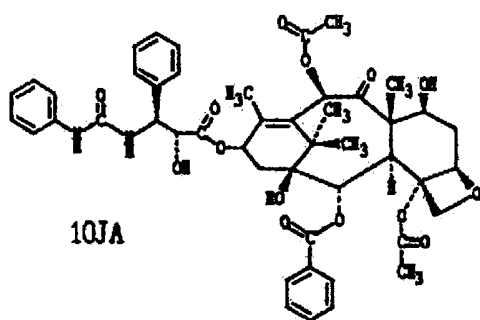
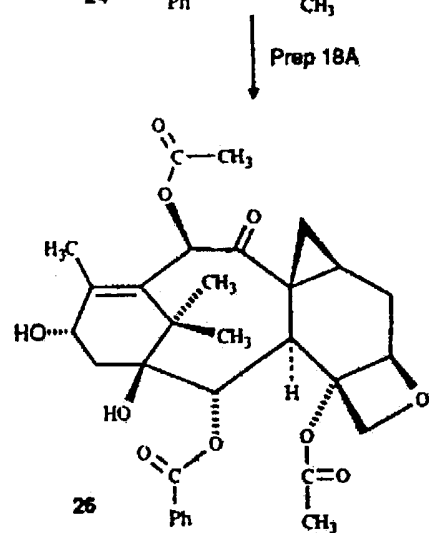
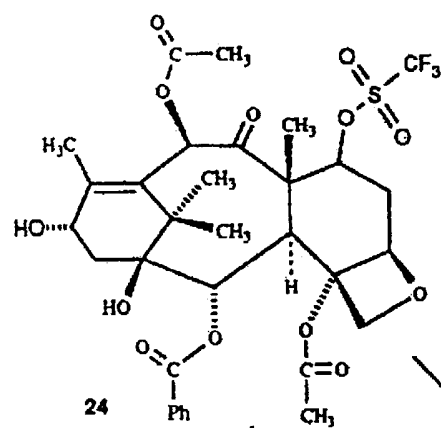
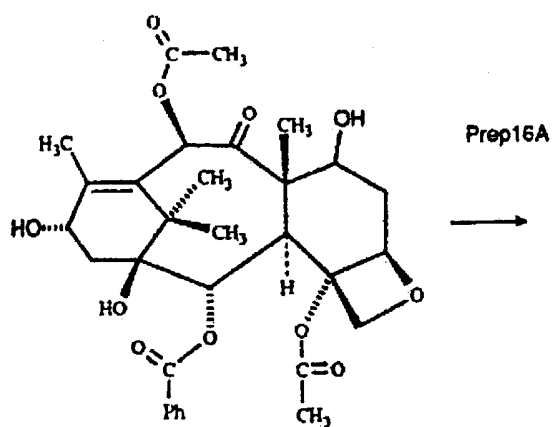
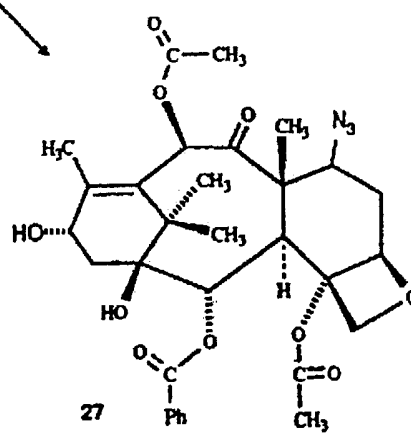


Schéma vzorců – pokračování



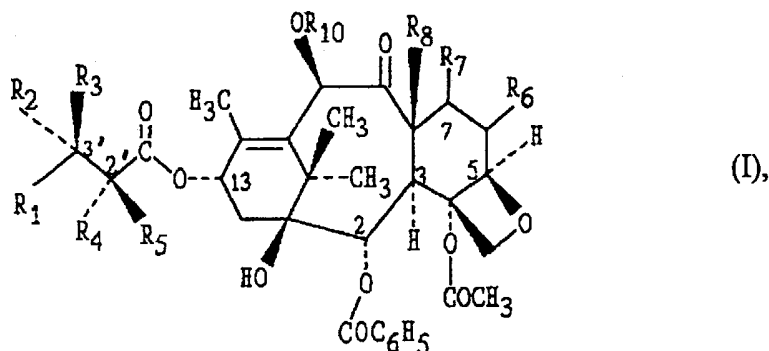
Prep 19A



PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Deriváty 7-deoxy-taxolu obecného vzorce I



kde R_1 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří

10 – CH_3 ;

– C_6H_5 nebo fenyl substituovaný 1, 2 nebo 3 skupinami vybranými z C_1 – C_4 alkyl, C_1 – C_3 alkoxy, atom halogenu, C_1 – C_3 alkylthio, trifluormethyl, C_2 – C_6 dialkylamin, hydroxy nebo nitro;

15

– 2-furyl, 2-thienyl, 1-naftyl, 2-naftyl nebo 3,4-methylenedioxyfenyl;

R_2 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří $-\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1$ – C_{10} alkyl, s výhodou $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_4$ – C_6 alkyl, $-\text{NHC}(\text{O})$ fenyl, $-\text{NHC}(\text{O})$ fenyl substituovaný 1, 2 nebo 3 skupinami
 20 vybranými z C_1 – C_4 alkyl, C_1 – C_3 alkoxy, atom halogenu, C_1 – C_3 alkylthio, trifluormethyl, C_2 – C_6 dialkylamin, hydroxy nebo nitro, dále R_2 znamená $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{fenyl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2$ –4-methylfenyl, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$, $-\text{NHC}(\text{O})$ –4– (SO_3H) fenyl, $-\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})$ –1-adamantyl, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ –3-tetrahydrofuranlyl, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ –4-tetrahydropyranlyl, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_1$ – C_{10} -
 25 alkyl, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_1$ – C_{10} alkyl, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHfenyl}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHfenyl}$ substituovaný 1, 2 nebo 3 skupinami vybranými z C_1 – C_4 alkyl, C_1 – C_3 alkoxy, atom halogenu, C_1 – C_3 alkylthio, trifluor-
 methyl, C_2 – C_6 dialkylamin nebo nitro, dále R_2 znamená $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_3$ – C_8 cycloalkyl, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, ftalimido, $-\text{NHC}(\text{O})$ –(1-
 30 fenyl)–1-cyklopentyl, $-\text{NHC}(\text{O})$ –(1-methyl)–1-cyklohexyl, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ nebo $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$; R^2 je skupina $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{Cl}$ a pak R_1 je fenyl, R_3 je atom vodíku, R_4 je $-\text{OH}$, R_5 je $-\text{H}$, R_6 je $-\text{H}$; R_7 je alfaH:beta R_{74} a R_8 dohromady tvoří cyklopropanový
 kruh;

R_3 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří $-\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})$ fenyl nebo $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, s výhradou,
 35 že jeden z R_2 a R_3 je vždy $-\text{H}$, ale R_2 a R_3 nejsou oba $-\text{H}$,

R_4 je vybrán ze skupiny, kterou tvoří $-\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_3)$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{Cl})_3$, $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+ \text{HCOO}^-$, $-\text{NHC}(\text{O})$ fenyl, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ a jeho
 40 farmaceuticky přijatelné soli, $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ a jeho farmaceuticky přijatelné soli
 a $-\text{OC}(\text{O})\text{ZC}(\text{O})\text{R}$, kde Z je ethylen $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, propylen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 1,2-cyklohexan nebo 1,2-fenylen, R' je $-\text{OH}$, $-\text{OHbáze}$, $-\text{NR}'_2\text{R}'_3$, $-\text{OR}'_3$, $-\text{SR}'_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}'_4\text{R}'_5$,
 kde R'_2 je $-\text{H}$ nebo $-\text{CH}_3$, kde R'_3 je $-(\text{CH}_2)_n \text{NR}'_6\text{R}'_7$ nebo $-(\text{CH}_2)_n \text{N}^+\text{R}'_6\text{R}'_7\text{R}'_8\text{X}^-$,
 kde n je 1 až 3, R'_4 je $-\text{H}$ nebo C_1 – C_4 alkyl, R'_5 je $-\text{H}$, C_1 – C_4 alkyl, benzyl, hydroxyethyl,

$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ nebo dimethylaminoethyl, R'_6 a R'_7 jsou $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, benzyl nebo R'_6 a R'_7 spolu s dusíkovým atomem z $\text{NR}'_6\text{R}'_7$ tvoří skupinu pyrrolidino, piperidino, morfolino nebo N-methylpiperazino, R'_8 je $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ nebo benzyl, X^- je atom halogenu a báze je NH_3 , $(\text{HOC}_2\text{H}_4)_3\text{N}$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$, N-methylglutamin, NaOH nebo
 5 KOH, nebo R_4 je $\text{R}-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2''\text{R}_3''$, kde n je 1 až 3, R_2'' je $-\text{H}$ nebo C_1-C_3 alkyl a R_3'' je $-\text{H}$ nebo C_1-C_3 alkyl, dále $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}'')\text{NH}_2$, kde R'' je vybrán ze skupiny, kterou tvoří $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{fenyl}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, zbytek aminokyseliny prolinu, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^- \text{Y}^+$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^- \text{Y}^+$, kde Y^+ je Na^+ nebo
 10 $\text{N}^+(\text{butyl})_4$ a dále $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COH}$,

R_5 je $-\text{H}$ nebo $-\text{OH}$, s výhradou, že když R_5 je $-\text{OH}$, R_4 je $-\text{H}$, a s další výhradou, že když R_5 je $-\text{H}$, R_4 je jiné než $-\text{H}$,

15 R_6 je $-\text{H}$; $-\text{H}$, R_7 je buď $\alpha\text{R}_{71}:\text{betaR}_{72}$ a pak jeden z R_{71} a R_{72} je $-\text{H}$ a druhý z R_{71} a R_{72} je $-\text{X}$, X je halogen a R_8 je $-\text{CH}_3$, nebo

R_7 je $\alpha\text{H}:\text{betaR}_{74}$, kde R_{74} a R_8 vzaty spolu tvoří cyklopropanový kruh,

20 nebo R_7 je atom halogenu a R_8 je $-\text{CH}_3$,

a R_{10} je $-\text{H}$ nebo $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$;

25 a jejich farmaceuticky přijatelné soli, pokud sloučenina obecného vzorce I obsahuje buď kyselou, nebo bazickou funkční skupinu,

a dále s výhradou, že pokud R_2 je $-\text{NH}-\text{CO}-\text{fenyl}$ nebo $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{10} \text{ alkyl})$, R_3 je $-\text{H}$, R_4 je $-\text{OH}$ nebo $-\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CCl}_3$, R_5 je H a R_7 je $\alpha\text{H}:\text{betaR}_{74}$, kde R_{74} a R_8 tvoří společně cyklopropylovou skupinu, pak R_1 je CH_3 .

30 2. Deriváty 7-deoxy-taxolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R_2 je $-\text{NHC}(\text{O})\text{fenyl}$, R_4 je hydroxy, R_3 a R_5 jsou $-\text{H}$ a R_1 je fenyl nebo substituovaný fenyl, jak je definován v nároku 1.

35 3. Deriváty 7-deoxy-taxolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R_2 je $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}-(\text{CH}_3)_3$, R_1 je fenyl nebo substituovaný fenyl, jak je definován v nároku 1, R_4 je hydroxy a R_3 a R_5 jsou $-\text{H}$.

40 4. Deriváty 7-deoxy-taxolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde vždy R_7 je $\alpha\text{R}_{71}:\text{betaR}_{72}$, kde jeden z R_{71} a R_{72} je $-\text{H}$ a druhý z R_{71} a R_{72} je $-\text{X}$, X je halogen a R_8 je $-\text{CH}_3$.

5. Deriváty 7-deoxy-taxolu podle nároku 4, vybrané ze skupiny, kterou tvoří 7-deoxy-7alfa-fluortaxol, 7-deoxy-7beta-fluortaxol, 2'-((2,2,2-trichlorethyl)oxy)karbonyl-7-deoxy-7alfa-fluortaxol a 2'-((2,2,2-trichlorethyl)oxy)karbonyl-7-deoxy-7beta-fluortaxol.

45 6. Deriváty 7-deoxy-taxolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde vždy R_{74} a R_8 vzaty spolu tvoří cyklopropanový kruh.

7. Deriváty 7-deoxy-taxolu podle nároku 1 vybrané ze skupiny, kterou tvoří

50 7-deoxy-7-fluortaxol;

2'-(((2,2,2-trichlorethyl)oxy)karbonyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;

- 2'-sukcinyl-7-deoxy-7-fluortaxol;
- mravenčan 2'-(beta-alanyl)-7-deoxy-7-fluortaxolu,
- 5 2'-glutaryl-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-[C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(beta-sulfopropionyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 10 2'-(2-sulfoethylamido)sukcinyl-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(3-sulfopropylamido)sukcinyl-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 15 2'-(N,N-diethylaminopropionyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(N,N-dimethylglycyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(glycyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 20 2'-(L-alanyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-leucyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 25 2'-(L-izoleucyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-valyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-fenylalanyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 30 2'-(L-prolyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-lysyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 35 2'-(L-glutamyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- 2'-(L-arginyl)-7-deoxy-7-fluortaxol;
- N-debenzoyl-N-tetrahydropyran-4-yloxykarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 40 N-debenzoyl-N-(pivaloyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-n-hexylaminokarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 45 N-debenzoyl-N-t-butylaminokarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 7-deoxy-7alfa-fluortaxol,
- 7-deoxy-7beta-fluortaxol,
- 50 2'-(((2,2,2-trichlorethyl)oxy)karbonyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol,
- 2'-(((2,2,2-trichlorethyl)oxy)karbonyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol,

- 2'-sukcinyl-7-deoxy-7alfa-fluortaxol,
 mravenčan 2'-(beta-alanyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxolu,
 5 2'-glutaryl-7-deoxy-77alfa-fluortaxol;
 2'-[C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 10 2'-(beta-sulfopropionyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 2'-(2-sulfoethylamido)sukcinyl-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 2'-(3-sulfopropylamido)sukcinyl-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 15 2'-(N,N-diethylaminopropionyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 2'-(N,N-dimethylglycyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 20 2'-(glycyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 2'-(L-alanyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 2'-(L-leucyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 25 2'-(L-izoleucyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 2'-(L-valyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 30 2'-(L-fenylalanyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 2'-(L-prolyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 2'-(L-lysyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 35 2'-(L-glutamyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 2'-(L-arginyl)-7-deoxy-7alfa-fluortaxol;
 40 2'-sukcinyl-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 mravenčan 2'-(beta-alanyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxolu,
 2'-glutaryl-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 45 2'-[C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 2'-(beta-sulfopropionyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 50 2'-(2-sulfoethylamido)sukcinyl-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 2'-(3-sulfopropylamido)sukcinyl-7-deoxy-7beta-fluortaxol;

- 2'-(N,N-diethylaminopropionyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 2'-(N,N-dimethylglycyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 5 2'-(glycyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 2'-(L-alanyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 2'-(L-leucyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 10 2'-(L-izoleucyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 2'-(L-valyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 15 2'-(L-fenylalanyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 2'-(L-prolyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 2'-(L-lysyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 20 2'-(L-glutamyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 2'-(L-arginyl)-7-deoxy-7beta-fluortaxol;
 25 7-deoxy-7beta,8beta-methano-taxol,
 2'-sukcinył-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
 mravenčan 2'-(alanyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxolu,
 30 2'-glutaryl-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
 2'-[C(O)(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
 35 2'-(beta-sulfopropionyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
 2'-(2-sulfoethylamido)sukcinył-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
 2'-(3-sulfopropylamido)sukcinył-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
 40 2'-(N,N-diethylaminopropionyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
 2'-(N,N-dimethylglycyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
 45 2'-(glycyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
 2'-(L-alanyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
 2'-(L-leucyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
 50 2'-(L-izoleucyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
 2'-(L-valyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;

- 2'-(L-fenylalanyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 2'-(L-prolyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 5 2'-(L-lysyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 2'-(L-glutamyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- 10 2'-(L-arginyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol;
- N-debenzoyl-N-tetrahydrofuran-3-yloxykarbonyl-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-(1-adamantoyl)-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- 15 N-debenzoyl-N-fenylaminokarbonyl-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-(t-butyl)aminokarbonyl-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol.
- 20 8. Deriváty 7-deoxy-taxolu podle nároku 1 vybrané ze skupiny, kterou tvoří
- N-debenzoyl-N-tetrahydrofuran-3-yloxykarbonyl-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-(1-adamantoyl)-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- 25 N-debenzoyl-N-fenylaminokarbonyl-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-(t-butyl)aminokarbonyl-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- 30 N-debenzoyl-N-((1-methyl)-1-cyklohexanoyl)-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-((1-fenyl)-1-cyklopentanoyl)-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-ftalimido-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- 35 N-debenzoyl-N-t-butylaminothiokarbonyl-7-deoxy-7-beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-(2-chlor-1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl-4-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 40 N-debenzoyl-N-tetrahydropyran-4-yloxykarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-pivaloyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-n-hexylaminokarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 45 N-debenzoyl-N-t-butylaminokarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-((1-methyl)-1-cyklohexyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 50 N-debenzoyl-N-((1-fenyl)-1-cyklopentanoyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-ftalimido-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-t-butylaminothiokarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 55

N-debenzoyl-N-t-amyloxykarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,

N-debenzoyl-N-neopentyloxykarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,

5 N-debenzoyl-N-(2-chlor-1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,

N-debenzoyl-N-(3-methyl-3-pentyl)oxykarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol,

N-debenzoyl-N-t-butylaminokarbonyl-7-deoxy-7-fluortaxol.

10

9. Deriváty 7-deoxy-taxolu podle nároku 1 vybrané ze skupiny, kterou tvoří

N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

15 N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

N-debenzoyl-N-(4-methoxybenzoyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

20

N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

25

N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

N-debenzoyl-N-(4-chlorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

30

N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

35 N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

40

N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

45

N-debenzoyl-N-(4-chlorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

50 N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,

- N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 5 N-debenzoyl-N-(4-chlorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 10 N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 15 N-debenzoyl-N-(4-methoxybenzoyl)-3-desfenyl-3-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol,
- 3'-desfenyl-3'-(2-furyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 3'-desfenyl-3'-(2-thienyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 20 3'-desfenyl-3'-(1-naftyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 3'-desfenyl-3'-(2-naftyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 25 3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 3'-desfenyl-3'-(4-bromfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 30 3'-desfenyl-3'-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 3'-desfenyl-3'-(3,4-dimethoxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 35 3'-desfenyl-3'-(4-nitrofenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 40 N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 45 N-debenzoyl-N-(4-methoxybenzoyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- 50 N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
- N-debenzoyl-N-(4-chlorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,

- N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-fluortaxol,
 5 N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-fluortaxol,
 N-debenzoyl-N-(4-methylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 N-debenzoyl-N-(4-fluorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 10 N-debenzoyl-N-(4-chlorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 15 N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-chlorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-fluorfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 N-debenzoyl-N-(4-chlorbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 20 N-debenzoyl-N-(4-brombenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 N-debenzoyl-N-(4-t-butylbenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol,
 25 N-debenzoyl-N-(4-methoxybenzoyl)-3'-desfenyl-3'-(4-methoxyfenyl)-7-deoxy-7-fluortaxol.

10. Deriváty 7-deoxy-taxolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R_2 je $-NHC(O)NH-C(CH_3)_3$, R_4 je hydroxy, R_3 a R_5 jsou $-H$, a R_1 je fenyl nebo substituovaný fenyl, jak je definován v nároku 1.

11. Deriváty 7-deoxy-taxolu podle nároku 1 vybrané ze skupiny, kterou tvoří N-debenzoyl-N-(t-butyl)aminokarbonyl-7-deoxy-7beta,8beta-methanotaxol nebo N-debenzoyl-N-(t-butyl)aminokarbonyl-7-deoxy-7-fluor-taxol.

12. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje množství účinné proti rakovině alespoň jednoho analogu 7-deoxy-taxolu obecného vzorce I podle nároku 1.

Konec dokumentu
