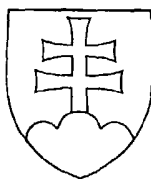


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **434-95**
(22) Dátum podania: **04.10.1993**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **92/11743**
(32) Dátum priority: **05.10.1992**
(33) Krajina priority: **FR**
(40) Dátum zverejnenia: **09.08.1995**
(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: **10.04.2000**
(86) Číslo PCT: **PCT/FR93/00969, 04.10.1993**

(11) Číslo dokumentu:

280 577

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07D 305/14
C 07D 263/04
C 07D 413/12

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

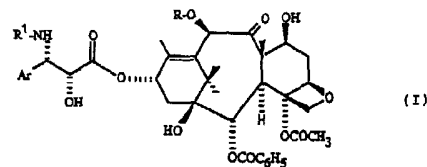
(72) Pôvodca vynálezu: **Commerçon Alain, Vitry-sur-Seine, FR;**
Didier Eric, Paris, FR;
Fouque Elie, Saint-Maur-des-Fossés, FR;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

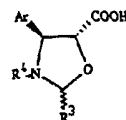
(54) Názov vynálezu: **Spôsob prípravy derivátov taxánu a medziprodukty**

(57) Anotácia:

Spôsob prípravy derivátov taxánu všeobecného vzorca (I) esterifikáciou chráneného baccatinu III alebo 10-de-sacetylbaecatinu III kyselinou všeobecného vzorca (VII), odstránením ochranných skupín a následnou acyláciou aminovej skupiny bočného reťazca. Vo všeobecných vzorcoch (I) a (VII) Ar znamená aryllovú skupinu, R znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, R¹ znamená benzoylovú skupinu alebo skupinu R²-O-CO-, v ktorej R² znamená alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, cykloalkylovú, cykloalkenylovú, bicykloalkylovú, fenylovú alebo heterocyklickú skupinu, R³ znamená trihalogénmetylovú skupinu alebo fenylovú skupinu substituovanú trihalogénmetylovou skupinou a R⁴ znamená atóm vodíka alebo je identický s R¹.



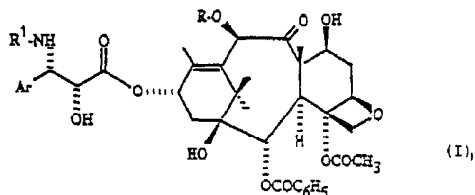
(I)



(VII)

Oblasť techniky

Vynález sa týka nového spôsobu prípravy derivátov taxánu všeobecného vzorca (I)



ktoré majú pozoruhodné protileukemické a protinádorové vlastnosti.

V uvedenom všeobecnom vzorci (I)

R znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu,
R¹ znamená benzoylovú skupinu alebo skupinu R²-O-CO-,
v ktorej

R² znamená alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, alkinyl-
lovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkenylovú
skupinu, bicykloalkylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo
dusíkatú heterocyklickú skupinu a

Ar znamená arylovú skupinu.

V uvedenom všeobecnom vzorci (I) hlavne

R znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu,

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

R² znamená

- priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 8 uhlíkových atómov, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 8 uhlíkových atómov, alkinyllovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atómov, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 uhlíkových atómov alebo bicykloalkylovú skupinu obsahujúcu 7 až 10 uhlíkových atómov, pričom tieto skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atómy halogénov, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylaminoskupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, 1-piperazinylovú skupinu (prípadne substituovanú v polohe 4 alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy alebo fenyloalkylovou skupinou, ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy), cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atómov, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 uhlíkových atómov, fenylovú skupinu, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu alebo alkyloxykarbonylovú skupinu, ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy,

- alebo fenylovú skupinu prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy a alkyloxykarbonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy,

- alebo 5- alebo 6-člennú nasýtenú alebo nenasýtenú dusíkatú heterocyklickú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 uhlíkové atómy, pričom cykloalkylové, cykloalkenylové alebo bicykloalkylové skupiny môžu byť prípadne substituované jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 uhlíkové atómy a

Ar znamená fenylovú alebo alfa- alebo beta-naftylovú skupinu prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atómy halogénov (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu),

alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, alkinyllovú skupinu, arylovú skupinu, arylalkylovú skupinu, alkoxyskupinu, alkyltioskupinu, aryloxykupinu, aryltioskupinu, hydroxyskupinu, hydroxyalkylovú skupinu, merkaptoskupinu, formylovú skupinu, acylovú skupinu, acylaminoskupinu, aro-
ylaminoskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, karboxylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, dialkylkarbamoylovú skupinu, kyanoskupinu a trifluórmetylovú skupinu, pričom alkylová skupina a alkylové zvyšky ďalších skupín obsahujú 1 až 4 uhlíkové atómy, alkenylová a alkinyllová skupina obsahujú 3 až 8 uhlíkových atómov a arylovou skupinou je fenylová alebo alfa- alebo beta-naftylová skupina.

Obzvlášť zaujímavé sú produkty všeobecného vzorca (I), v ktorom R znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, R¹ znamená benzoylovú skupinu alebo terc-butoxykarbonylaminoskupinu a Ar znamená fenylovú skupinu.

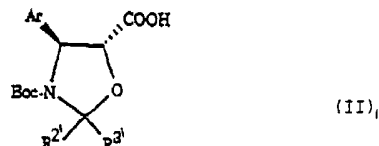
Produkty všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ znamená benzoylovú skupinu, zodpovedajúcu taxatolu a 10-desacetyltaxolu a produkty všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ znamená terc-butoxykarbonylovú skupinu, zodpovedajúcu produktom, ktoré sú predmetom európskeho patentu EP 0 253 738.

Doterajší stav techniky

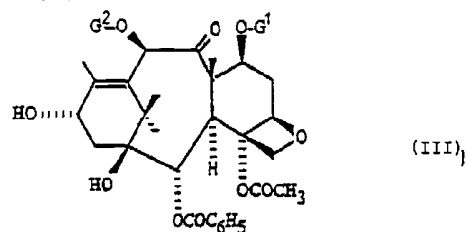
V J. Med. Chem., 34,992(1991) je opísaná príprava zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ znamená n atóm vodíka Sharplessovou oxyaminačnou reakciou. Tieto zlúčeniny sú farmakologicky neúčinné.

Podľa spôsobu, ktorý je opísaný v medzinárodnej prihláške PCT WO 92/09589, sa môžu deriváty všeobecného vzorca (I) získať:

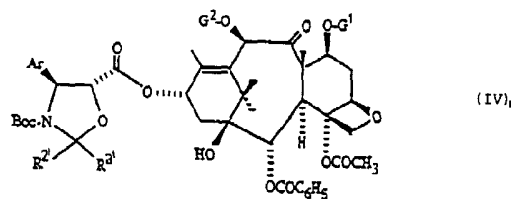
- kondenzáciou oxazolidínového derivátu všeobecného vzorca (II)



v ktorom Ar má už uvedený význam, Boc znamená terc-butoxykarbonylovú skupinu a R² a R³, ktoré sú rovnaké alebo rôzne, znamenajú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými arylovými skupinami, alebo arylovou skupinou alebo tiež R² a R³ tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, 4- až 7-členný kruh s chráneným baccatinom III alebo 10-desacetylabbacatinom III všeobecného vzorca (III)

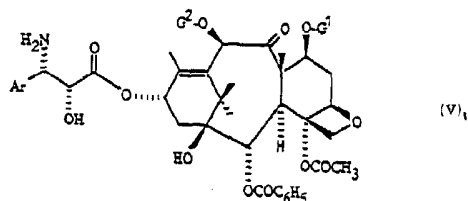


v ktorom G¹ znamená ochrannú skupinu hydroxyskupiny a G² znamená acetylovú skupinu alebo ochrannú skupinu hydroxyskupiny, za vzniku produktu všeobecného vzorca (IV)



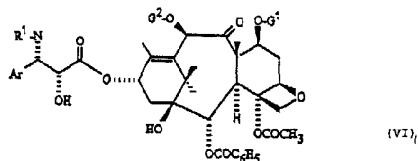
v ktorom Ar, R², R³, G¹, G² a Boc majú už uvedené významy,

- vystavením produktu všeobecného vzorca (IV) účinku kyslého prostredia v podmienkach, ktoré nemajú účinok na G¹ a G², za vzniku produktu všeobecného vzorca (V)



v ktorom Ar, G¹ a G² majú už uvedené významy,

- reakciou produktu všeobecného vzorca (V) s činidlom vhodným na zavedenie skupiny R¹, t. j. benzoylovej skupiny alebo skupiny R²-O-CO-, za vzniku produktu všeobecného vzorca (VI)

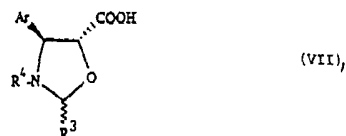


v ktorom Ar, R¹, G¹ a G² majú už uvedené významy, a

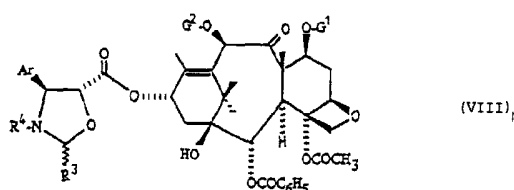
- nahradením ochranných skupín G¹ a G² produktu všeobecného vzorca (VI) atómami vodíka za vzniku produktu všeobecného vzorca (I).

Podstata vynálezu

Teraz sa zistilo nové, a toto zistenie tvorí podstatu vynálezu, že produkty všeobecného vzorca (I) sa môžu získať: 1. esterifikáciou chráneného baccatinu III alebo 10-desacetyl-baccatinu III všeobecného vzorca (III), v ktorom G¹ a prípadne G² znamenajú ochrannú skupinu hydroxyskupiny kyselinou všeobecného vzorca (VII)

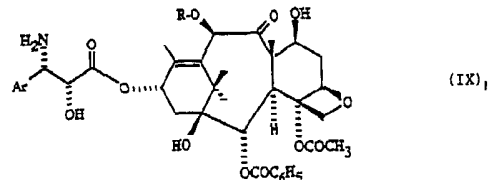


v ktorom Ar má už uvedený význam, R³ znamená trihalogénmetylovú skupinu, výhodne trichlórmetyllovú skupinu alebo fenylovú skupinu substituovanú trihalogénmetylovou skupinou, výhodne trichlórmetyllovou skupinou alebo derivátom tejto kyseliny a R⁴ znamená atóm vodíka alebo je rovnaký ako už definovaný R¹, za vzniku produktu všeobecného vzorca (VIII)



v ktorom Ar, R³, R⁴, G¹ a G² majú už uvedené významy,

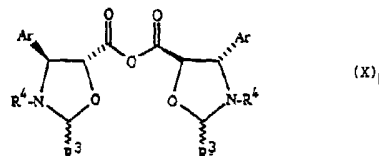
2. nahradením ochranných skupín hydroxy- a aminoskupiny produktu všeobecného vzorca (VIII) atómami vodíka pri vzniku produktu všeobecného vzorca (IX)



3. reakciou získaného produktu všeobecného vzorca (IX) s činidlom umožňujúcim zaviesť substituent R¹ na aminoskupinu za vzniku produktu všeobecného vzorca (I).

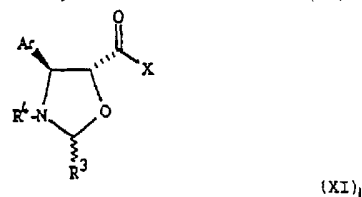
Podľa vynálezu sa môže esterifikácia chráneného baccatinu III alebo 10-desacetyl-baccatinu III kyselinou všeobecného vzorca (VII), v ktorom R⁴ znamená výhodne atóm vodíka, vykonať v prítomnosti kondenzačného činidla, akým je diimid ako dicyklohexylkarbodiimid, alebo reaktívny karbonát ako 2-amonopyridylkarbonát a aktivačného činidla, akým je aminopyridín ako 4-dimetylaminopyridín alebo 4-pyrolidínopyridín, v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahrnujúcej étery, ako tetrahydrofuran, diizopropyléter, metyl-terc-butyléter alebo dioxán, ketóny, ako metylizobutylketón, estery, ako etylacetát, izopropylacetát alebo n-butylacetát, nitrily, ako acetonitril, alifatické uhľovodíky, ako pentán, hexán alebo heptán, halogenované alifatické uhľovodíky, dichlórmetán alebo 1,2-dichlórétán, a aromatické uhľovodíky, ako benzén, toluén, xylény, etylbenzén, izopropylbenzén alebo chlórbenzén, pri teplote medzi -10 a 90 °C. Obzvlášť výhodné je uskutočňovať esterifikáciu v aromatickom uhľovodíku pri teplote blízkej 20 °C.

Esterifikácia sa môže uskutočniť pri použití kyseliny všeobecného vzorca (VII) vo forme anhydridu všeobecného vzorca (X)



v ktorom Ar, R³ a R⁴ majú už uvedené významy, v prítomnosti aktivačného činidla, akým je aminopyridín, ako 4-dimetylaminopyridín alebo 4-pyrolidínopyridín, v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahrnujúcej étery, ako tetrahydrofuran, diizopropyléter, metyl-terc-butyléter alebo dioxán, ketóny, ako metylizobutylketón, estery, ako etylacetát, izopropylacetát, alebo n-butylacetát, nitrily, ako acetonitril, alifatické uhľovodíky, ako pentán, hexán alebo heptán, halogenované alifatické uhľovodíky, ako dichlórmetán alebo 1,2-dichlórétán, a aromatické uhľovodíky, ako benzén, toluén, xylény, etylbenzén, izopropylbenzén alebo chlórbenzén, pri teplote medzi 0 a 90 °C.

Esterifikácia sa môže tiež uskutočniť s použitím kyseliny všeobecného vzorca (VII) vo forme halogenidu alebo zmesového anhydridu všeobecného vzorca (XI)



v ktorom Ar, R³ a R⁴ majú už uvedené významy, R⁴ znamená výhodne atóm vodíka a X znamená atóm halogénu

alebo acyloxyskupinu alebo aroyloxyskupinu, prípadne pripraveného in situ, v prítomnosti zásady, ktorou je výhodne dusíkatá organická zásada, ako je terciárny alifatický amín, pyridín alebo aminopyridín, ako 4-dimetylamino-pyridín alebo 4-pyrolidinopyridín, v inertnom organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahrnujúcej étery, ako tetrahydrofurán, diizopropyléter, metyl-terc-butyléter alebo dioxán, ketóny, ako metylterc-butylketón, estery, ako etylacetát, izopropylacetát alebo n-butylacetát, nitrily ako acetonitril, alifatické uhľovodíky, ako pentán, hexán alebo heptán, halogénované alifatické uhľovodíky, ako dichlórmetán alebo 1,2-dichlóretán, a aromatické uhľovodíky, ako benzén, toluén, xylény, etylbenzén, izopropylbenzén alebo chlórbenzén, pri teplote medzi 10 a 80 °C, výhodne pri teplote blízkej 20 °C.

Výhodne sa použije aktivovaný derivát všeobecného vzorca (XI), v ktorom X znamená atóm halogénu alebo acyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 5 uhlíkových atómov alebo aryloxyskupinu, v ktorej arylový zvyšok znamená fenylovú skupinu prípadne substituovanú 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atómy halogénov (atóm chlóru, atóm brómu), nitroskupinu, metylovú skupinu a metoxyskupinu.

Nahradenie ochranných skupín hydroxy- a aminoskupiny produktu všeobecného vzorca (VIII), v ktorom výhodne G¹ a prípadne G² znamená 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylovú skupinu, atómami vodíka sa všeobecne uskutočňujú pôsobením zinku, prípadne v kombinácii s meďou, v prítomnosti kyseliny octovej pri teplote medzi 20 a 60 °C alebo s použitím minerálnej alebo organickej kyseliny, akou je kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová v roztoku v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 uhlíkové atómy alebo v alifatickom estere (etylacetát, izopropylacetát, n-butylacetát) v prítomnosti zinku, prípadne v kombinácii s meďou.

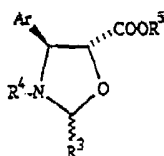
Nahradenie ochranných skupín produktu všeobecného vzorca (VIII) atómami vodíka sa môže tiež uskutočniť elektrolytickou redukciou.

Zavedenie substituentu R¹ na aminoskupinu produktu všeobecného vzorca (IX) sa uskutočňuje pôsobením benzoylchloridu alebo reaktívneho derivátu všeobecného vzorca (XII)



v ktorom R² má uvedený význam a Y znamená atóm halogénu alebo skupinu -O-R² alebo skupinu -O-CO-R², v prítomnosti organického rozpúšťadla, akým je alifatický ester, ako etylacetát, alebo alkohol, ako metanol, etanol, izopropanol alebo n-butanol, alebo halogénovaný alifatický uhľovodík, ako dichlórmetán, v prítomnosti minerálnej alebo organickej zásady, akou je hydrogenuhlíčan sodný. Všeobecne sa reakcia uskutočňuje pri teplote medzi 0 a 50 °C, výhodne pri teplote blízkej 20 °C.

Kyselina všeobecného vzorca (VII) sa môže získať zmydlením v zásaditom prostredí esteru všeobecného vzorca (XIII)

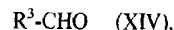


(XIII)

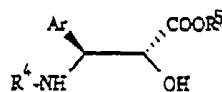
v ktorom Ar, R³ a R⁴ majú uvedené významy a R⁵ znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, prípadne substituovanú fenylovou skupinou.

Všeobecne sa zmydlenie uskutočňuje pomocou minerálnej zásady, akou je hydroxid alkalického kovu (hydroxid lítny, hydroxid draselný, hydroxid sodný), uhličitán alebo hydrogenuhlíčan alkalického kovu (hydrogenuhlíčan sodný, uhličitán alebo hydrogenuhlíčan draselný), vo vodno-alkoholickom prostredí, akým je zmes metanolu a vody, pri teplote medzi 10 a 40 °C, výhodne pri teplote blízkej 20 °C.

Ester všeobecného vzorca (XIII) sa môže získať pôsobením aldehydu všeobecného vzorca (XIV)



v ktorom R³ má uvedený význam, prípadne vo forme dialkylacetátu na derivát fenyлизoserínu všeobecného vzorca (XV)



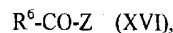
(XV)

v ktorom Ar, R⁴ a R⁵ majú uvedené významy, v racemickej forme alebo výhodne vo forme 2R,3S v inertnom organickom rozpúšťadle v prítomnosti silnej minerálnej kyseliny, akou je kyselina sírová alebo organické kyseliny, akou je kyselina p-toluénsulfónová, prípadne vo forme pyridínovej soli, pri teplote medzi 0 °C a teplotou varu reakčnej zmesi. Rozpúšťadlami, ktoré sú na tento účel obzvlášť vhodné, sú aromatické uhľovodíky.

Produkt všeobecného vzorca (XV) sa môže pripraviť za podmienok opísaných v medzinárodnej prihláške PCT WO 92/09589 alebo metódami opísanými v tejto prihláške, ktoré boli upravené na prípravu produktu všeobecného vzorca (I).

Anhydrid všeobecného vzorca (X) sa môže získať reakciou dehydratačného činidla, akým je dicyklohexylkarbodiimid, s kyselinou všeobecného vzorca (VII) v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahrnujúcej tetrahydrofurán, diizopropyléter, metyl-terc-butyléter alebo dioxán ako príklady éterov, ďalej ketóny, ako metylizobutylketón, estery, ako etylacetát, izopropylacetát alebo n-butylacetát, nitrily, ako acetonitril, alifatické uhľovodíky, ako pentán, hexán, heptán, halogénované alifatické uhľovodíky, ako dichlórmetán alebo 1,2-dichlóretán, a aromatické uhľovodíky, ako benzén, toluén, xylény, etylbenzén, izopropylbenzén alebo chlórbenzén pri teplote medzi 0 a 30 °C.

Aktivovaná kyselina všeobecného vzorca (XI) sa môže získať pôsobením sulfurylhalogenidu, výhodne sulfurylchloridu, alebo produktu všeobecného vzorca (XVI)



v ktorom R⁶ znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy alebo fenylovú skupinu prípadne substituovanú 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atómy halogénov, nitroskupinu, metylovú skupinu alebo metoxyskupinu a Z znamená atóm halogénu, výhodne atóm chlóru, na kyselinu všeobecného vzorca (VII) vo vhodnom organickom rozpúšťadle, akým je tetrahydrofurán, v prítomnosti organickej zásady, akou je terciárny amín, ako trietylamín, pri teplote medzi 0 a 30 °C.

V nasledujúcej časti opisu bude vynález bližšie objasnený pomocou konkrétnych príkladov jeho uskutočnenia, pričom tieto príklady majú iba ilustračný charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený definíciou patentových nárokov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

K roztoku 0,33 g kyseliny (4S,5R)-4-fenyl-2-trichlórmetyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylovej, 0,49 g 4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,13-alfa-dihydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxénu a 0,013 g 4-dimetylamínopyridínu v 2,77 cm³ bezvodého toluénu pri teplote blízkej 20 °C pridá 0,21 g dicyklohexylkarbodiimidu. Roztok sa mieša pri teplote 25 °C počas 2 až 3 hodín, potom sa vylúčená dicyklohexylmočovina odfiltruje na sklenenej frite. Zrazenina sa prepláchnie 20 cm³ etylacetátu a organická fáza sa postupne premyje 20 cm³ vodného jednomolárneho roztoku kyseliny chlorovodíkovej, 20 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 10 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom sodným a zahutí pri zníženom tlaku, pričom sa získa 0,78 g surového produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky na 20 g silikagélú s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a n-hexánu v objemovom pomere 4 : 6. Po zahutení do sucha pri zníženom tlaku sa získa 0,70 g (4R,5S)-4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13-alfa-4-fenyl-2-trichlórmetyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu vo forme zmesí dvoch diastereoizomérov, s nasledujúcimi charakteristikami:

-infračervené spektrum (v tabletky s KBr): hlavné absorpčné pásy pri 1760, 1730, 1600, 1585, 1490, 1450, 1250, 1065, 980, 810, 760, 725-700 cm⁻¹,
 -protónové nukleárne magnetickorezonančné spektrum: (400 MHz, CDCl₃, chemické posuny v delta ppm, kopulačnej konštanty J v Hz) (zmes oboch diastereoizomérov v pomere 70 : 30)

1,15 až 1,30(mt,6H),	1,84(s,1H),
1,86(s,1H),	2,07(s,1H),
2,00 až 2,10(mt,1H),	2,15(s,1H),
2,10 až 2,30(mt,2H),	2,55 až 2,70(mt,1H),
3,20(mf,1H),	3,32(mf,1H),
3,87(d,J=7,1H),	3,94(d,J=7,1H),
4,10(d,J=8,1H),	4,13(d,J=8,1H),
4,27(d,J=8,1H),	4,30(d,J=8,1H),
4,58(d,J=7,5,1H),	4,61(d,J=12,1H),
4,63(d,J=12,1H),	4,70(d,J=8,1H),
4,80(ab,2H),	4,80(mt,1H),
4,85 až 5,00(mt,2H),	5,13(d,J=7,5,1H),
5,53(šir.s,1H),	5,56(dd,J=11 a 7,1H),
5,60(dd,J=11 a 7,1H),	5,66(d,J=7,1H),
5,68(d,J=7,1H),	6,20 až 6,35(mt,1H),
6,24(s,1H),	6,27(s,1H),
7,30 až 7,50(mt,3H),	7,30 až 7,70(mt,3H),
7,60(d,2H),	8,03(d,J=7,5,2H).

K roztoku 0,50 g (4S,5R)-4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13-alfa-4-fenyl-2-trichlórmetyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu v 5 cm³ etylacetátu sa pridá 0,27 g práškoveho zinku a 1,07 cm³ kyseliny octovej. Roztok sa mieša pri teplote blízkej 20 °C počas 15 hodín, potom sa sfiltruje cez sklenenú fritu. Zrazenina sa premyje etylacetátom (20 cm³) a organická fáza sa postupne premyje vodou (15 cm³), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného (2-krát 15 cm³) a potom sa vysuší nad síranom sodným. Roztok sa zahutí do sucha pri zníženom tlaku pri teplote 35 °C, pričom sa získa 0,33 g pevného amorfného produktu. Analýzou vykonanou veľmi

rýchlou kvapalinovou chromatografiou (HPLC) sa stanoví, že (2R,3S)-4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13-alfa-yl-3-amino-3-fenyl-2-hydroxypropionát má čistotu 50 % a že sa získal vo výťažku 65 %.

Získaný produkt má nasledujúce charakteristiky:
 -protónové nukleárne magnetickorezonančné spektrum: (400 MHz, DMSO-d₆, chemické posuny delta v ppm, kopulačnej konštanty J v Hz)

0,99(s,3H),	1,03(s,3H),
1,53(s,3H),	1,65(mt,1H),
1,75(s,3H),	1,70 až 1,90(mt,2H),
2,12(s,3H),	2,28(mt,1H),
3,65(d,J=7,1H),	4,02(ab,J=8,2H),
4,00 až 4,15(mt,3H),	4,56(s,1H),
4,90(šir.d,J=10,1H),	4,99(šir.s,1H),
5,05(mf,1H),	5,10(s,1H),
5,42(d,J=7,1H),	5,88(t,J=9,1H),
7,15 až 7,45(mt,5H),	7,65(t,J=7,5,2H),
7,73(t,J=7,5,1H),	7,98(d,J=7,5,2H).

K roztoku (2R,3S)-4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13-alfa-yl-3-amino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu, ktorý sa získal v predchádzajúcom reakčnom stupni, v 5 cm³ metanolu sa pridá 0,11 g di-terc-butyldikarbonátu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote blízkej 20 °C počas 15 hodín, potom sa pridá 20 cm³ vody. Roztok sa trikrát extrahuje 15 cm³ metylénchloridu. Zlúčené organické fázy sa vysušia nad síranom sodným a potom sa zahutia do sucha pri zníženom tlaku. Takto sa získa 0,395 g surového produktu. Analýzou vykonanou veľmi rýchlou kvapalinovou chromatografiou sa stanoví, že výťažok (2R,3S)-4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13-alfa-yl-3-terc-butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu je 70 %.

Kyselina 4-fenyl-2-trichlórmetyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylová vo forme konfigurácie (4S,5R) sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

Roztok 3,0 g (2R,3S)-metyl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu, 5 cm³ chloralu a 0,05 g pyridinium-p-toluénsulfonátu v 40 cm³ bezvodého toluénu sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom pri oddestilovaní rozpúšťadla. Po oddestilovaní 15 cm³ rozpúšťadla sa pridá 5 cm³ chloralu a 0,05 g pyridinium-p-toluénsulfonátu. Po oddestilovaní ďalších 20 cm³ rozpúšťadla sa pridá 5 cm³ chloralu a 30 cm³ bezvodého toluénu. Po oddestilovaní 25 cm³ rozpúšťadla sa pridá 5 cm³ chloralu a 35 cm³ bezvodého toluénu. Po oddestilovaní 25 cm³ rozpúšťadla sa roztok ochladí na teplotu blízku 20 °C. Organický roztok sa premyje vodou (2-krát 50 cm³), vysuší nad síranom sodným a zahutí do sucha pri zníženom tlaku pri teplote asi 50 °C. Získaný zvyšok sa prečistí kvapalinovou chromatografiou na silikagélú s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou etylacetátu a cyklohexánu v objemovom pomere 1 : 3. Takto sa získa vo výťažku 91 %, 3,0 g 4-fenyl-2-trichlórmetyl-1,3-oxazolidín-5-metoxycarbonylu s konfiguráciou (4S,5R), s nasledujúcimi charakteristikami:
 -infračervené spektrum (CCl₄): charakteristické absorpčné pásy pri 3400, 3100, 3075, 3040, 2960, 1755, 1605, 1590, 1495, 1460, 1440, 1205 a 700 cm⁻¹,
 -protónové nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, DMSO-d₆, chemické posuny delta v ppm, kupačnej konštanty J v Hz)(zmes diastereoizomérov v pomere 65 : 35)

3,62(s,3H),
3,72(s,3H),
4,50(d,J=7,5,1H),
4,50 až 4,70(mf,1H),
4,62(šir.d,J=7,5,1H),
4,66(ab.limit.,2H),
5,22(mf,1H),
5,40(s,1H),
5,43(s,1H),
7,30 až 7,70(mt,5H).

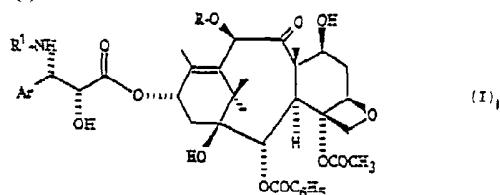
K roztoku 10,48 g (4S,5R)-4-fenyl-2-trichlórmetyl-1,3-oxazolidín-5-metoxycarbonylu v 120 cm³ metanolu sa pridá roztok 1,49 g monohydrátu hydroxidu lítneho v 40 cm³ vody. Roztok sa mieša pri teplote blízkej 20 °C počas jednej hodiny, potom sa etanol odparí pri zníženom tlaku a teplote 40 °C. Zvyšná vodná fáza sa okyslí 35 cm³ 1M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Pridá sa 80 cm³ etylacetátu pri intenzívnom miešania. Vodná fáza sa odťahne a znova extrahuje 80 cm³ etylacetátu. Organické fázy sa zlúčia, vysušia nad síranom sodným a zahustia do sucha pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa suší cez noc pri zníženom tlaku a teplote blízkej 20 °C. Takto sa získa 10,03 g kyseliny (4S,5R)-4-fenyl-2-trichlórmetyl-1,3-oxazolidín-5-karboxylovej, s nasledujúcimi charakteristikami:

-infračervené spektrum (CHBr₃) :
charakteristické pásy pri 3380, 3325-2240, 1730, 1600, 1495, 1455, 810 a 760 cm⁻¹,
protónové nukleárne magnetickorezonančné spektrum :
(200 MHz, DMSO-d₆, chemické posuny delta v ppm, kupačnej konštanty J v Hz)

4,39(d,J=7,5,1H),
4,40 až 4,70(mt,2H),
5,13(mt,1H),
5,37(s,1H),
5,41(s,H),
7,10 až 7,60(mt,5H).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy derivátov taxánu všeobecného vzorca (I)



v ktorom

R¹ znamená atóm vodíka alebo acetyllovú skupinu,
R² znamená benzoylovú skupinu alebo skupinu R²-O-CO,
v ktorej R² znamená

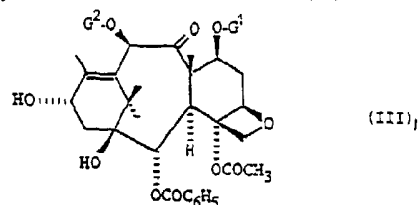
-priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 8 uhlíkových atómov, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 8 uhlíkových atómov, alkinylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atómov, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 uhlíkových atómov alebo bicykloalkylovú skupinu obsahujúcu 7 až 10 uhlíkových atómov, pričom

tieto skupiny môžu byť prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atómy halogénov, hydroxyskupinu, alkyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylaminoskupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, 1-piperazinilovú skupinu (prípadne substituovanú v polohe 4 alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy alebo fenylalkylovou skupinu, ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy), cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 uhlíkových atómov, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 uhlíkových atómov, fenylovú skupinu, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu alebo alkyloxykarbonylovú skupinu, ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy,

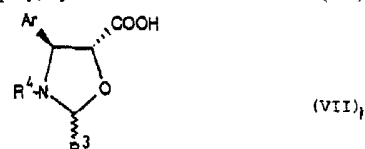
- alebo fenylovú skupinu prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy a alkyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy,
- alebo 5- alebo 6-člennú nasýtenú alebo nenasýtenú dusíkatú heterocyklickú skupinu, prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 uhlíkové atómy,

pričom cykloalkylové, cykloalkenylové alebo bicykloalkylové skupiny môžu byť prípadne substituované jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 uhlíkové atómy a

Ar znamená fenylovú alebo alfa- alebo beta-naftylovú skupinu prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atómy halogénov (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu), alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, alkinylovú skupinu, aryllovú skupinu, arylalkylovú skupinu, alkoxykupinu, alkyltioksupinu, aryloxykupinu, aryltioksupinu, hydroxyskupinu, hydroxyalkylovú skupinu, merkaptoskupinu, formylovú skupinu, acylovú skupinu, acylaminoskupinu, arolyaminoskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, karboxylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, dialkyl-karbamoylovú skupinu, kyanoskupinu a trifluórmetyllovú skupinu, pričom alkylová skupina a alkylové zvyšky ďalších skupín obsahujú 1 až 4 uhlíkové atómy, alkenylová a alkinylová skupina obsahujú 3 až 8 uhlíkových atómov a aryllovou skupinou je fenylová alebo alfa- alebo beta-naftylová skupina, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa esterifikuje chránený baccatin III alebo 10-de-sacetylaccatin III všeobecného vzorca (III)

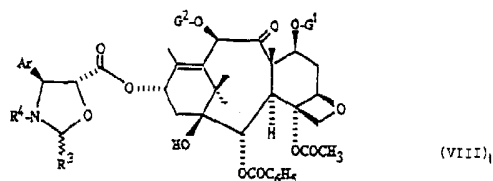


v ktorom G¹ a prípadne G² znamenajú ochrannú skupinu hydroxyskupiny, kyselinou všeobecného vzorca (VII)

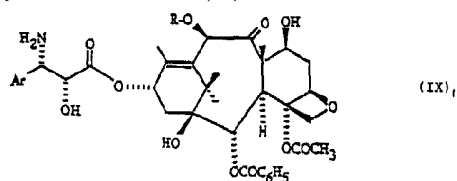


v ktorom Ar má už uvedený význam, R³ znamená trihalogénmetyllovú skupinu alebo fenylovú skupinu substituovanú trihalogénmetyllovou skupinou a R⁴ znamená atóm vodíka alebo je identický s definovaným R¹, alebo derivátom

tejto kyseliny za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII)

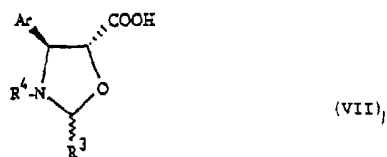


v ktorom Ar, R³, R⁴, G¹ a G² majú už uvedené významy, potom sa nahradia ochranné skupiny hydroxy- a aminoskupiny získanej zlúčeniny atómami vodíka pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (IX)



v ktorom Ar a R majú už uvedené významy, potom sa takto získaná zlúčenina uvedie do reakcie s činidlom umožňujúcim zaviesť substituent R¹ na aminoskupinu a získaný produkt sa izoluje.

2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že esterifikácia sa uskutočňuje s použitím kyseliny všeobecného vzorca (VII)



v ktorom Ar, R³ a R⁴ majú významy uvedené v nároku 1, v prítomnosti kondenzačného činidla a aktivačného činidla v organickom rozpúšťadle pri teplote -10 až 90 °C.

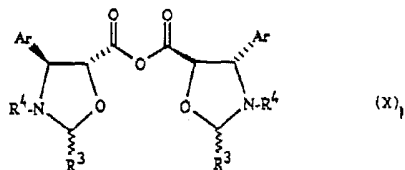
3. Spôsob podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kondenzačné činidlo sa zvolí z množiny zahrnujúcej imidy a reaktívne karbonáty a aktivačným činidlom je aminopyridín.

4. Spôsob podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kondenzačným činidlom je dicyklohexylkarbodiimid alebo 2-dipyridylkarbonát a aktivačným činidlom je 4-dimetylaminopyridín alebo 4-pyrrolidinopyridín.

5. Spôsob podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že rozpúšťadlo sa zvolí z množiny zahrnujúcej étery, ketóny, estery, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogenované alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky.

6. Spôsob podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že rozpúšťadlom je aromatický uhľovodík.

7. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že esterifikácia sa uskutočňuje s použitím anhydridu všeobecného vzorca (X)



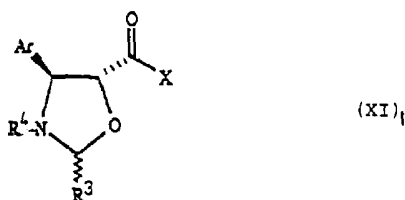
v ktorom Ar, R³ a R⁴ majú významy uvedené v nároku 1, v prítomnosti aktivačného činidla v organickom rozpúšťadle pri teplote 0 až 90 °C.

8. Spôsob podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že aktivačným činidlom je aminopyridín.

9. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že aktivačným činidlom je 4-dimetylaminopyridín alebo 4-pyrrolidinopyridín.

10. Spôsob podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že rozpúšťadlo sa zvolí z množiny zahrnujúcej étery, ketóny, estery, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogenované alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky.

11. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že esterifikácia sa uskutočňuje s použitím aktivovanej kyseliny všeobecného vzorca (XI)



v ktorom Ar, R³ a R⁴ majú už uvedené významy a X znamená atóm halogénu alebo acyloxyskupinu alebo aroyloxyskupinu, prípadne pripravené in situ, v prítomnosti zásady v organickom rozpúšťadle pri teplote medzi 10 a 80 °C.

12. Spôsob podľa nároku 11, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zásadou je organická dusíkatá zásada.

13. Spôsob podľa nároku 12, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že organická dusíkatá zásada sa zvolí z množiny zahrnujúcej alifatické terciárne aminy, pyridín a aminopyridíny.

14. Spôsob podľa nároku 11, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že organické rozpúšťadlo sa zvolí z množiny zahrnujúcej étery, ketóny, estery, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogenové alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky.

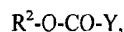
15. Spôsob podľa nároku 14, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že rozpúšťadlom je aromatický uhľovodík.

16. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že nahradenie ochranných skupín hydroxy- a aminoskupiny atómami vodíka sa uskutočňuje pôsobením zinku, prípadne v kombinácii s meďou v prítomnosti kyseliny octovej pri teplote 20 až 60 °C.

17. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že nahradenie ochranných skupín hydroxy- a aminoskupiny atómami vodíka sa uskutočňuje pri použití minerálnej alebo organickej kyseliny v roztoku v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 uhľové atómy alebo v alifatickom esteri v prítomnosti zinku, prípadne v kombinácii s meďou.

18. Spôsob podľa niektorého z nárokov 16 alebo 17, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že G¹ a prípadne G² znamenajú 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylovú skupinu.

19. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zavedenie substituentu R¹ na aminoskupinu sa uskutočňuje pôsobením benzoylchloridu alebo reaktívneho derivátu všeobecného vzorca

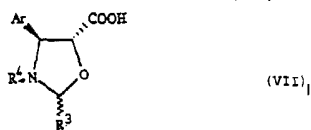


v ktorom Y znamená atóm halogénu alebo zvyšok -OR² alebo -O-CO-R² a R² má význam uvedený v nároku 1, v organickom rozpúšťadle v prítomnosti minerálnej alebo organickej zásady pri teplote medzi 0 a 50 °C.

20. Spôsob podľa nároku 19, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa rozpúšťadlo zvolí z množiny zahrnujúcej alifatické estery a halogenované alifatické uhľovodíky.

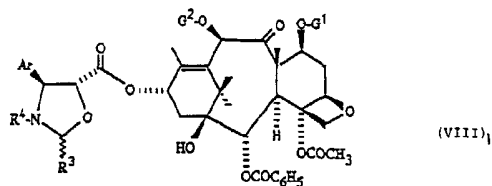
21. Spôsob podľa nároku 19, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zásadou je hydrogenuhlíčitán sodný.

22. Kyselina všeobecného vzorca (VII)



v ktorej Ar, R³ a R⁴ majú významy uvedené v nároku 1, prípadne vo forme soli, esteru, anhydridu, zmesového anhydridu alebo halogenidu, ako medziprodukt na prípravu derivátov taxánu všeobecného vzorca (I) spôsobom podľa nároku 1.

23. Zlúčenina všeobecného vzorca (VIII)



v ktorom Ar, R³, R⁴, G¹ a G² majú významy uvedené v nároku 1, ako medziprodukt na prípravu derivátov taxánu všeobecného vzorca (I) spôsobom podľa nároku 1.

24. Zlúčenina podľa nároku 23 všeobecného vzorca (VIII), v ktorom Ar, R³ a R⁴ majú významy uvedené v nároku 1, G¹ znamená 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylovú skupinu a G² znamená acetylovú skupinu alebo 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylovú skupinu.

Koniec dokumentu