

2092/55  
1550M

KÖZZÉTÉTEL  
PÉLDÁNY

8827

73848

# Kivonat

Daganatellenes vegyületek, gyógyászati készítmények, eljárás  
azok előállítására és kezelési eljárás

THE RESEARCH FOUNDATION OF THE STATE UNIVERSITY OF NEW YORK,  
Albany, NY, US

INDENA S.p.A., Milánó, IT

A bejelentés napja: 1994. 03. 24.

Elsőbbsége: 1993. 03. 26. (08/040,189) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/03215

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/22856

A találmány az (I) és (II) általános képletű, daganatellenes  
hatású vegyületekre és azok előállítási eljárására  
vonatkozik, ahol a képletekben

$R^1$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes  
vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport,  
helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy hetero-  
arilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített ciklo-  
alkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy hetero-  
cikloalkenilcsoport;

$R^2$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes  
vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport,  
cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil-, hetero-  
cikloalkenil-, aril-, vagy heteroarilcsoport; vagy

$R^2$  jelentése  $RO-$ ,  $RS-$  vagy  $RR'N-$  általános képletű csoport,  
amelyekben

$R$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egye-  
nes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinil-  
csoport, cikloalkil-, heterocikloalkil-, ciklo-  
alkenil-, heterocikloalkenil-, aril- vagy hetero-  
arilcsoport;

$R'$  jelentése hidrogénatom vagy  $R$  fentebb megadott  
jelentésével azonos;

$R$  és  $R'$  gyűrűs szerkezetté kapcsolódhat össze;

- $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy acil- vagy alkil- vagy alkenil- vagy alkinil- vagy helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, vagy helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^4$  jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^5$  jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^6$  jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^5$  és  $R^6$  gyűrűs szerkezetté kapcsolódhat össze;
- $R^7$  jelentése 1-20 szénatomos acilcsoport;
- $R^8$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-védőcsoport.

jelölés: (I) (II)

5-8

1550M

2. E 42/95  
KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

8837

A

Képviselő: Gödölle, Kékes, Mészáros & Szabó  
Szabadalmi és Védjegy Iroda  
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/b.

Daganatellenes vegyületek, gyógyászati készítmények, eljárás  
azok előállítására és kezelési eljárás

THE RESEARCH FOUNDATION OF THE STATE UNIVERSITY OF NEW YORK,  
Albany, NY, US

INDENA S.p.A., Milánó, IT

Feltalálók: OJIMA Iwao, Stony Brook, NY, US  
BOMBARDELLI Ezio, Milánó, IT

A bejelentés napja: 1994. 03. 24.

Elsőbbsége: 1993. 03. 26. (08/040,189) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/03215

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/22856

Ez a munka részben a National Institute of Health  
(GM42798) támogatásával készült.

A találmány új, daganatellenes hatású taxánokra, ezen  
vegyületek prekursoraira, a vegyületeket tartalmazó készítményekre

ményekre és a vegyületek előállítására alkalmas eljárásokra, valamint daganatok ezen új vegyületekkel való kezelésére vonatkozik.

A taxolt jelenleg a legizgalmasabb "vezető" vegyületnek tekintik a rák kemoterápiájában. A taxol a *Taxus Brevifolia* (csendes-óceáni tiszafa) háncsából izolált komplex diterpén. Nagy citotoxicitást és erős daganatellenes hatást mutat különféle olyan rákbetegségekkel szemben, amelyeknek a jelenlegi daganatellenes gyógyszerekkel való kezelése nem volt hatékony. Például az FDA 1992 végén engedélyezte a taxol előrehaladott méhrák kezelésére való használatát, és jelenleg a klinikai vizsgálatok a II. fázisában tartanak a mell- és tüdőrákra vonatkozóan.

Noha a taxol fontos "vezető" vegyület a rák kemoterápiájában, vizes közegben való oldhatósága csekély, ami az alkalmazásánál komoly korlátokat jelent. Az is gyakori, hogy a természetben előforduló "vezető" vegyületekből hatásosabb gyógyszerek származtathatók. Francia kutatók a taxol C-13 oldalláncának módosításával új rákellenes szert fedeztek fel. Ezt a természetben elő nem forduló vegyületet "taxotère"-nek nevezték el, amelyben a C-13 helyzetű (2R,3S)-fenil-izoszerin oldallánc aminocsoportján benzoilcsoport helyett terc-butoxi-karbonil-csoport és a C-10-helyzetű acetoxicssoport helyén hidroxilcsoport található. A taxoter daganatellenes hatása és biológiai hozzáférhetősége a taxolénál jobb. A taxoter klinikai vizsgálatai jelenleg a II. fázisában vannak az Amerikai Egyesült Államokban, Európában és Japánban.

A taxol (A) és taxoter (B) kémiai szerkezete a mellékelt rajzon látható.

A taxol és taxoter klinikai vizsgálatával kapcsolatban egy újabb közlemény arról számol be, hogy a taxol mellékhatásként idegi károsodást, izomfájdalmat és szívritmus zavart okoz. A taxoternek is vannak mellékhatásai, például szájsebet és a fehérvérsejtek számában süllyedést okoz. E két gyógyszernek még további, kevésbé jelentős mellékhatásai is vannak.

A taxol rossz vízoldhatósága a gyógyászati alkalmazás során gyakorlati nehézségeket jelent. Például a taxolt tartalmazó gyógyászati készítmények speciális hordozókat igényelhetnek, és a készítmények maximális dózisait a taxol oldhatósága szintén korlátozza.

A taxoter ezzel szemben valamivel jobb vízoldhatósággal és így jobb farmakológiai tulajdonságokkal rendelkezik, mint a taxol, de ezzel a daganatellenes szerrel is vannak oldhatósági problémák.

Azt találtuk, hogy a (C) képletű 14-hidroxi-10-dezacetil-bakkatin III (14-OH-DAB) sokkal jobban oldódik vízben, mint a szokásos 10-dezacetil-bakkatin III. A 10-dezacetil-bakkatin III-t jelenleg a taxol és taxoter előállítására használják. A 14-OH-DAB nagyobb oldhatósága a C-14 helyzetben levő extra hidroxilcsoportnak köszönhető. Ezért a 14-OH-DAB-ból szár-mazó új daganatellenes taxánok várhatóan lényegesen jobb vízoldhatóságú és a farmakológiai tulajdonságú terápiás szerek. A jobb farmakológiai tulajdonságokról úgy gondol-juk, hogy a toxicitásban és a rák különféle típusaival szemben mutatott hatásspektrumban bekövetkező változásokkal hozhatók összefüggésbe.

A fentiekkel összhangban, a találmány célja a taxol vagy taxoter csoportba tartozó új daganatellenes szerek kifejlesztése, amelyekben a szerkezeti eltérések az oldódást fokozzák.

A jelen találmány további célja olyan 14-OH-DAB vegyületből származó új taxánok rendelkezésre bocsátása, amelyek erős daganatellenes hatással és jobb terápiai profillal rendelkeznek. A jelen találmány egy még további célja az új taxánok nagy hozammal és minimális számú szintézislépésben történő előállítása.

Az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek daganatellenes szerek vagy azok prekursorjai.

Ezekben a vegyületekben

R<sup>1</sup> jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes- vagy elágazóláncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy hetero-

- arilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport;
- $R^2$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes- vagy elágazóláncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil-, heterocikloalkenil-, aril-, vagy heteroarilcsoport; vagy
- $R^2$  jelentése  $RO-$ ,  $RS-$  vagy  $RR'N-$  általános képletű csoport, amelyekben
- $R$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes- vagy elágazóláncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil-, heterocikloalkenil-, aril- vagy heteroarilcsoport;
- $R'$  jelentése hidrogénatom vagy  $R$  fentebb megadott jelentésével azonos;
- $R$  és  $R'$  gyűrűs szerkezetté kapcsolódhat össze;
- $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy acil- vagy alkil- vagy alkenil- vagy alkinil- vagy helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, vagy helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^4$  jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^5$  jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^6$  jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy

helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;

$R^5$  és  $R^6$  gyűrűs szerkezetté kapcsolódhat össze;

$R^7$  jelentése acilcsoport;

$R^8$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-védőcsoport.

Az új, (I) és (II) általános képletű taxánokat egy (III) általános képletű bakkatin, a képletben  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  és  $G_4$  jelentése hidroxil-védőcsoport vagy acil- vagy alkil- vagy alkenil- vagy alkinil- vagy helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport vagy helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport;  $G_3$  és  $G_4$  gyűrűs szerkezetté kapcsolódhat össze;  $R^6$  jelentése a fenti; vagy egy (IV) általános képletű vegyület, a képletben  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_4$  és  $R^6$  jelentése a fenti;

és egy (V) általános képletű  $\beta$ -laktám, a képletben  $G$  jelentése hidroxil-védőcsoport, például etoxi-etil- (EE), trietil-szilil- (TES) vagy dimetil-(terc-butil)-szilil- (TBDMS) csoport, és  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fenti, bázis jelenlétében végzett kapcsolási reakciójával állíthatjuk elő.

A jelen találmány szerinti új taxánok humán mellrákkal, nem-kissejtes tüdőrákkal, méhrákkal és vastagbélrákkal szemben erőteljes daganatellenes hatást mutatnak. Ezért nagyon fontos az olyan új rákellenes szerek kifejlesztése, amelyek a taxolnál és taxoternél kevesebb nemkívánatos mellékhatással, a különféle daganttípusokkal szemben jobb farmakológiai tulajdonságokkal és/vagy hatásspektrummal rendelkeznek.

A jelen találmány valamint más és további célok jobb megértése érdekében a következő leírásra utalunk, és a találmány terjedelmét a csatolt igénypontokban határozzuk meg.

A fentebb bemutatott új, (I) vagy (II) általános képletű taxánok daganatellenes szerekként vagy azok prekur-

zoraként használhatók. A jelen találmány szerinti taxánok humán mellrákkal, nem-kissejtes tüdőrákkal, méhrákkal és vastagbélrákkal szemben erőteljes daganatellenes hatást mutatnak.

Az (I) általános képletű új taxánokat a (III) általános képletű bakkatin módosítása révén állítjuk elő, a képletben  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  és  $R^7$  jelentése a fenti.

Az új (II) általános képletű taxánokhoz egy (IV) általános képletű bakkatin módosításával jutunk, a képletben  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_4$  és  $R^7$  jelentése a fenti.

A (III) és (IV) általános képletű prekursorok könnyen hozzáférhetőek. A (III) és (IV) általános képletű bakkatin egyaránt a 14 $\beta$ -hidroxi-10-dezacetil-bakkatin (14-OH-DAB) kémiai módosításával állítható elő, amely a természetben, a himalájai tiszafában fordul elő. 14-OH-DAB elkülönítésére alkalmas eljárásokat Appendino és munkatársai írtak le a J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 2525-2529 (1992) irodalmi helyen ["14 $\beta$ -Hydroxy-10-deacetylbaaccatin III, a New Taxane from Himalyan Yew."], a cikk tartalma utalás formájában a jelen leírás részét képezi.

A (III) és (IV) általános képletű bakkatinokat egy (V) általános képletű  $\beta$ -laktámmal kapcsoljuk, a képletben  $G$ ,  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fenti, így (I) illetve (II) általános képletű taxánokat kapunk.

Az (V) általános képletű  $\beta$ -laktámok (VI) általános képletű  $\beta$ -laktámokból könnyen előállíthatók, amelyekhez viszont az 1. reakcióvázlaton látható, a feltalálók egyikének laboratóriumában kidolgozott királis enolát-imin ciklokondenzációs eljárással juthatunk hozzá könnyen. A ciklokondenzációt az Ojima és munkatársai, Tetrahedron, 1992, 48, 6985; Ojima I. és munkatársai, J. Org. Chem., 56, 1681 (1991) irodalmi helyeken és az 1992. február 27-én benyújtott 07/842 444 sorozatszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben írják le, a publikációk tartalma utalás formájában a jelen leírás részét képezi. Ezzel az eljárással a (VI) általános képletű  $\beta$ -laktámokat nagy hozammal és rendkívül magas enantiomer-tisztasággal kapjuk.



Az 1. reakcióvázlat egy királis  $\beta$ -laktám szintézisét mutatja be. Az 1. reakcióvázlaton  $R^*$  egy királis kisegítő csoport, amely (-)-transz-2-fenil-1-ciklohexil-, (-)-10-diciklohexil-szulfamoil-D-izobornil- vagy (-)-mentil-csoport lehet; a TMS trimetil-szilil-csoportot jelent; a bázis lítium-diizopropil-amid vagy lítium-hexametil-diszilazid; és G és  $R^1$  jelentése a fenti. Az N-helyzetből a 4-metoxi-fenil-csoportot (VI') cérium-ammónium-nitráttal (CAN) távolítjuk el, így (VI) általános képletű  $\beta$ -laktámot kapunk.

A 2. reakcióvázlat szerint olyan  $\beta$ -laktámokat (VIa), amelyekben G jelentése triizopropil-szilil-csoport (TIPS), (VII) általános képletű 3-hidroxi- $\beta$ -laktámokká alakíthatunk, majd védőcsoport, így etoxi-etil- (EE) vagy trietil-szilil (TES) bevezetésével (VI) általános képletű  $\beta$ -laktámhoz jutunk. A védőcsoportokat a (VI) általános képletű  $\beta$ -laktámok hidroxilcsoportjához a szakember által ismert eljárásokkal kapcsolhatjuk. Az olyan (VI) általános képletű  $\beta$ -laktámok, amelyekben G jelentése (terc-butil)-dimetil-szilil-csoport (TBDMS), a fentebb leírt királis enolát-imin ciklokondenzációval közvetlenül előállíthatók. A (VI) általános képletű  $\beta$ -laktámokat savkloridokkal, klór-formiátokkal és karbamoil-kloridokkal reagáltathatjuk bázis jelenlétében, így (V) általános képletű  $\beta$ -laktámokat kapunk. Az (V) általános képletű  $\beta$ -laktámokat (III) vagy (IV) általános képletű bakkatinokkal kapcsolhatjuk.

A 3. és 4. reakcióvázlaton az (V) általános képletű  $\beta$ -laktám és (III) vagy (IV) általános képletű bakkatin bázis jelenlétében történő kapcsolása, majd a védőcsoport eltávolítása látható, amelynek eredményeként (I) illetve (II) általános képletű taxánokat kapunk nagy hozammal.

Az így előállított taxánok az (I) és (II) általános képletekkel jellemezhetők.  $R^1$ - $R^8$  jelentését fentebb általánosan határoztuk meg.

$R^1$ ,  $R^2$  és R mindegyikének jelentése egymástól függetlenül

egyenes- vagy elágazóláncú 1-10 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazóláncú 2-10 szénatomos alkenilcsoport vagy egyenes vagy

- elágazóláncú 2-10 szénatomos alkinilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-10 szénatomos heterocikloalkilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkenilcsoport, 3-10 szénatomos heterocikloalkenilcsoport, 3-10 szénatomos policikloalkilcsoport, 6-20 szénatomos arilcsoport, 3-15 szénatomos hetroarilcsoport;
- vagy  $R^2$  jelentése RO-, RS- vagy RNN'-általános képletű csoport is lehet, amelyben
- R jelentése a fenti;
- R' jelentése hidrogénatom vagy R fentebb megadott jelentésével azonos;
- R és R' gyűrűs szerkezetté kapcsolódhat össze, amely 2-10 szénatomos;
- $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és  $R^6$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-20 szénatomos acilcsoport vagy R fentebb megadott jelentésével azonos, vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^7$  jelentése 1-20 szénatomos acilcsoport;
- $R^8$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-védőcsoport.

A heteroaromás csoportok oxigén-, nitrogén- és kénatomokat is magukban foglalhatnak. Emellett, az (I) és (II) általános képletű vegyületekre vonatkozóan,  $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy  $G_1$  csoport is lehet;  $R^4$  jelentése hidrogénatom vagy  $G_2$  csoport is lehet;  $R^5$  jelentése hidrogénatom vagy  $G_3$  csoport is lehet;  $R^6$  jelentése hidrogénatom vagy  $G_4$  csoport is lehet; és  $R^8$  jelentése hidrogénatom vagy G is lehet, ahol G,  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  és  $G_4$  jelentése a fenti.

Az  $R^1$ ,  $R^2$  és R csoportok mindegyike, amint fentebb meghatároztuk, adott esetben egy vagy több halogénatommal, hidroxil-, amino-, merkapto-, ciano-, karboxil-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkoxi-karbonilcsoporttal, ahol az alkilrész 1-15 szénatomos, aril-oxi-, aril-tio-, aril-oxi-karbonill-csoporttal, ahol az arilrész 6-20 szénatomos, vagy heteroaril-tio-, heteroaril-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített lehet, az utóbbi

csoportokban a heteroarilrész 3-15 szénatomos.

Az egyik megvalósítási módnak megfelelően

- $R^1$  jelentése alkilcsoportként metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, hexil-, izohexil-, heptil-, izoheptil-, oktil-, izooktil-, ciklohexil-metil-, ciklohexil-etil-, benzil-, fenil-etil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil- vagy adamantilcsoport, vagy alkenilcsoportként vinil-, allil-, 2-fenil-etenil-, 2-furil-etenil-, 2-pirrolil-etenil-, 2-piridil-etenil-, 2-tienil-etil-csoport, vagy helyettesítetlen vagy helyettesített alkinilcsoportként etinil- vagy propargilcsoport, vagy arilcsoportként fenil-, tolil-, 4-metoxi-fenil-, 3,4-dimetoxi-fenil-, 4-fluor-fenil-, 4-(trifluor-metil)-fenil-, 4-klór-fenil- vagy naftilcsoport; vagy heteroarilcsoportként furil-, pirrolil- vagy piridilcsoport, vagy cikloalkenilcsoportként ciklopentenil-, ciklohexenil- vagy cikloheptenil-csoport, vagy heterocikloalkilcsoportként oxiranil-, pirrolidinil-, piperidinil-, tetrahidrofuril- vagy tetrahidropiranilcsoport, vagy heterocikloalkenilcsoportként dihidrofuril-, dihidropirrolil-, dihidropiranil- vagy dihidropiridilcsoport lehet;
- $R^2$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heteroarilcsoportként fenil-, tolil-, 4-fluor-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-metoxi-fenil-, bifenil-, 1-naftil-, 2-naftil-, izopropil-, izobutil-, neopentil-, hexil-, heptil-, ciklohexil-, ciklohexil-metil-, benzil-, fenil-etil-, fenil-etenil-, krotil-, allil-, vinil-, propargil-, piridinil-, furil-, tienil-, pirrolidinil- vagy piperidinilcsoport; vagy
- $R^2$  jelentése RO-, RS- vagy R,R'-N- általános képletű csoport, amelyekben
- R jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített alkilcsoportként metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, hexil-, izohexil-, heptil-, izoheptil-,

oktil-, izooktil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil- vagy adamantilcsoport, vagy alkenilcsoportként vinil- vagy allilcsoport, vagy arilcsoportként fenil- vagy naftilcsoport, vagy heteroarilcsoportként furil-, pirrolil- vagy piridilcsoport, vagy cikloalkenilcsoportként ciklopentenil-, ciklohexenil- vagy cikloheptenilcsoport, vagy heterocikloalkilcsoportként oxiranil-, tetrahidrofuril-, pirrolidinil-, piperidinil- vagy tetrahidropiranylcsoporthoz, vagy heterocikloalkenilcsoportként dihidrofuril-, dihidropirrolil-, dihidropiranyl-, dihidropiridilcsoport;

R' jelentése hidrogénatom vagy R fentebb megadott jelentésével azonos;

gyűrűs RR'-N- általános képletű csoportként például aziridino-, azetidino-, pirrolidino-, piperidino- vagy morfolinocsoport;

a hidroxil-védőcsoport metoxi-metil-, metoxi-etil-, 1-etoxi-etil-, benzil-oxi-metil-, [ $\beta$ -(trimetilszilil)-etoxi]-metil-, tetrahidropiranyl-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-metil-, trimetilszilil-, trietil-szilil-, tripropil-szilil-, dimetil-etil-szilil-, dimetil-(terc-butyl)-szilil-, dietil-metil-szilil-, dimetil-fenil-szilil- vagy difenil-metil-szilil-csoport;

az acilcsoport acetil-, klór-acetil-, diklór-acetil-, triklór-acetil- vagy trifluor-acetil-, propanoil-, butanoil-, pentanoil-, hexanoil-, heptanoil-, ciklohexánkarbonil-, oktanoil-, nonanoil-, dekanoil-, undekanoil-, dodekanoil-, benzoil-, fenil-acetil-, naftalin-karbonil-, indolacetil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil- vagy butoxi-karbonil-csoport;

R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> a taxánváz két oxigénatomjával gyűrűs szerkezetet képez, ahol a gyűrűs szerkezet karbonát, metil-

-acetál, etil-acetál, propil-acetál, butil-acetál, fenil-acetál, dimetil-ketál, dietil-ketál, dipropil-ketál vagy dibutil-ketál lehet.

Egy másik kiviteli mód szerint

- $R^1$  jelentése fenil-, tolil-, 4-metoxi-fenil-, 3,4-dimetoxi-fenil-, 4-fluor-fenil-, 4-(trifluor-metil)-fenil-, 4-hidroxif-fenil-, 1-naftil-, 2-naftil-, piridil-, furil-, tienil-, pirrolil-, N-metil-pirrolil-, 2-fenil-etenil-, 2-furil-etenil-, 2-piridil-etenil-, 2-tienil-etenil-, 2-fenil-etil-, 2-ciklohexil-etil-, ciklohexil-metil-, izobutil- vagy ciklohexilcsoport lehet;
- $R^2$  jelentése fenil-, tolil-, 4-fluor-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-metoxi-fenil-, bifenil-, 1-naftil-, 2-naftil-, izopropil-, izobutil-, neopentil-, hexil-, heptil-, ciklohexil-, ciklohexil-metil-, benzil-, fenil-etil- vagy fenil-etenil-csoport; vagy
- $R^2$  jelentése RO- általános képletű csoport, amelyben R jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, hexil-, izohexil-, ciklohexil-, fenil-, benzil- vagy 9-fluorenil-metil-csoport; vagy
- $R^2$  jelentése RR'N-általános képletű csoportként metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, izopropil-amino-, butil-amino-, izobutil-amino-, terc-butil-amino-, neopentil-amino-, ciklohexil-amino-, fenil-amino- vagy benzil-amino-, dimetil-amino-, dietil-amino-, dipropil-amino-, dibutil-amino- dipentil-amino-, dihexil-amino-, diciklohexil-amino-, metil-(terc-butil)-amino-, ciklohexil-metil-amino-, metil-fenil-amino-, pirrolidino-, piperidino- vagy morfolinocsoport;
- $R^3$  és  $R^4$  jelentése hidrogénatom, acetyl-, klór-acetyl-, diklór-acetyl-, triklór-acetyl- vagy trifluor-acetyl-, benzoil-, fenil-acetyl-, akrilolil- vagy krotill-, cinnamoyl-, allyl-, benzil-, metoxi-metil-, metoxi-etil-, 1-etoxi-etil-, tetrahidropiranyil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, 9-fluorenil-

-metoxi-karbonil-, trimetil-szilil-, trietil-szilil-, (terc-butyl)-dimetil-szilil-csoport;  
 $R^5$  jelentése hidrogénatom, acetyl-, klór-acetyl-, allyl-, benzil-, akrilol-, krotal- vagy cinnamoylcsoport és  
 $R^6$  jelentése hidrogénatom;  
 amikor  $R^5$  és  $R^6$  gyűrűs szerkezetté kapcsolódik össze, jelentése karbonil-, propilidén-, butilidén-, pentilidén-, fenil-metilidén-, dimetil-metilidén-, dietil-metilidén-, dipropil-metilidén-, dibutil-metilidén-, metoxi-metilidén-, etoxi-metilidén-, metilén-, -etilén- vagy propilén-csoport;  
 $R^7$  jelentése benzoyl- vagy ciklohexánkarbonilcsoport;  
 $R^8$  jelentése hidrogénatom, 1-etoxi-etyl-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, trimetil-szilil-, trietil-szilil- vagy (terc-butyl)-dimetil-szilil-csoport.

A hidroxil-védőcsoportok képviselői többek között a metoxi-metil- (MOM), metoxi-etyl- (MEM), 1-etoxi-etyl- (EE), benzil-oxi-metil-, [ $\beta$ -(trimetil-szilil)-etoxi]-metil-, tetrahidropiranyl-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil- (Troc), benzil-oxi-karbonil-, (CBZ), terc-butoxi-karbonil- (t-BOC), 9-fluorenyl-metoxi-karbonil- (Fmoc), 2,2,2-triklór-etoxi-metil-, trimetil-szilil-, trietil-szilil-, tripropil-szilil-, dimetil-etyl-szilil-, dimetil-(terc-butyl)-szilil-, dietil-metil-szilil-, dimetil, fenil-szilil- és a difenil-metil-szilil-, acetyl-, klór-acetyl-, diklór-acetyl-, triklór-acetyl- vagy trifluor-acetyl-csoport.

A (III) vagy (IV) általános képletű bakkatin és az (V) általános képletű  $\beta$ -laktám kapcsolási reakciója, amint az a 3. és 4. reakcióvázlaton látható, a (III) általános képletű bakkatin C-13 helyzetében vagy a (IV) általános képletű bakkatin C-14 helyzetében levő hidroxilcsoporttal képezett alkálifém-alkoxid-csoporton megy végbe. Az alkoxid a bakkatin és egy alkálifém bázis reagáltatásával könnyen előállítható.

Az alkil-fém-bázisok képviselője többek között a nátrium-hexametil-diszilazid, kálium-hexametil-diszilazid,

lítium-hexametil-diszilazid, nátrium-diizopropil-amid, kálium-diizopropil-amid, lítium-diizopropil-amid és a nátrium-hidrid, száraz nemprotikus szerves oldószerben. A tetrahidrofurán, dioxán, dietil-éter, dimetoxi-etán, diglim, dimetil-formamid vagy ezen oldószerek hexánnal, toluollal és xilollal alkotott elegyei használható nemprotikus szerves oldószerek. A kapcsolási reakciót előnyösen kb.  $-100^{\circ}\text{C}$  és kb.  $50^{\circ}\text{C}$  közötti, és előnyösebben kb.  $-50^{\circ}\text{C}$  és kb.  $25^{\circ}\text{C}$  hőmérséklettartományban végezzük.

A kapcsolási reakciót szintén előnyösen közömbös gázatmoszférában, így nitrogén vagy argon alatt játszadjuk le. A reakcióhoz használt bázis mennyisége megközelítőleg a bakkatin mennyiségével ekvivalens, ha oldódó bázist, így nátrium-hexametil-diszilazidot, kálium-hexametil-diszilazidot, lítium-hexametil-diszilazidot, nátrium-diizopropil-amidot, kálium-diizopropil-amidot, lítium-diizopropil-amidot használunk. A bázis kis feleslege nem hat károsan a reakcióra. Amikor heterogén bázisokkal, így nátrium-hidriddel és kálium-hidriddel dolgozunk, a bázist előnyösen 5-10 ekvivalens feleslegben alkalmazzuk a bakkatin mennyiségére vonatkoztatva.

A bakkatin fém-alkoxidjának kapcsolási reakcióját jellemzően úgy végezzük, hogy a  $\beta$ -laktámot száraz, nemprotikus szerves oldószerrel készült oldat formájában, amint azt fentebb leírtuk, előnyösen  $-100^{\circ}\text{C}$  és  $50^{\circ}\text{C}$  közötti, előnyösebben  $-50^{\circ}\text{C}$  és  $25^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten adagoljuk. A reagensek elegyét 15 perc és 24 óra közötti időtartamig keverjük, és a reakció előrehaladását és befejeződését ismert módszerekkel, például vékonyréteg-kromatográfián (TLC) követjük. Amikor a meghatározó reaktáns teljesen elreagált, a reakciót hideg telített vizes nátrium-klorid-oldat hozzáadásával leállítjuk. A nyers reakcióelegyet standard elkülönítési eljárásokkal dolgozzuk fel, amelyek a szakember számára általánosan ismertek, így a megfelelő taxánt kapjuk. A  $\beta$ -laktám és a bakkatin aránya 2:1 és 1:2 között változik. Még előnyösebben, a gazdaságosság és hatékonyság növelésére az arányt 1:1-nek választjuk, azonban

ez a reakció szempontjából nem döntő jelentőségű. A feldolgozás bármilyen rutinszerű elkülönítési eljárást jelent, amelyet a terméknek a reakcióelegyből való kinyerésére alkalmaznak.

A hidroxil-védőcsoportokat azután standard eljárásokkal távolíthatjuk el, amelyek a szakember számára ismertek, így a kívánt taxán-származékot kapjuk. Például az 1-etoxi-etil- és a trietil-szilil-csoportokat 0,5 n HCl hozzáadásával szobahőmérsékleten 36 óra alatt távolíthatjuk el. A Troc csoportot metanolban cink és ecetsav segítségével 60°C-on egy óra alatt hasíthatjuk le anélkül, hogy más funkciós csoportokon vagy a taxánvázon változást idéznénk elő. Egy másik védőcsoport eltávolítási eljárás a fluoridionokkal való kezelés, amely a triizopropil-szilil- (TIPS) vagy (terc-butyl)-dimetil-szilil- (TBDMS) csoportok esetében alkalmazható.

A találmány szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik, különösen nemtoxikus gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik vagy elfogadható bázikus sóik gyógyászati készítményekké formálhatók. Ezeket a sókat a találmány szerinti vegyületekből a szokásos kémiai eljárásokkal állítjuk elő.

Rendszerint a sókat a szabad bázis vagy sav sztöchiometriai mennyiségének és a kívánt sóképző szervetlen vagy szerves sav feleslegének megfelelő oldószerben vagy oldószer-kombinációban való reagáltatásával állítjuk elő. Például a szabad bázist a megfelelő sav vizes oldatában feloldhatjuk, és a sót standard módszerekkel, például az oldat bepárlásával elkülönítjük. Eljárhatunk úgy is, hogy a szabad bázist szerves oldószerben, így kevés szénatomos alkanolban, éterben, alkil-észterben vagy ezek elegyeiben, például metanolban, etanolban, dietil-éterben, etil-acetátban, etil-acetát és dietil-éter elegyében és hasonlóknak feloldjuk, majd alkalmas savval kezeljük a megfelelő só előállítására. A sót standard kinyerési módszerekkel, például a sónak az oldatból való spontán kiválása esetén szűréssel különíthetjük el, vagy a sót olyan



oldószer hozzáadásával csapjuk ki, amelyben a só nem oldódik, és azután elkülönítjük.

A találmány szerinti taxán vegyületek antineoplasztikus tulajdonságuk következtében rákbetegségek kezelésére használhatók. Az új vegyületek tabletták, pilulák, porkeverékek, kapszulák, injekciók, oldatok, kúpok, emulziók, diszperziók, táppremixek alakjában és más alkalmas formákban adagolhatók. A gyógyászati készítmény, amely a vegyületet tartalmazza, általában dózisegységeként kb. 0,01-2500 mg vagy nagyobb mennyiségű, előnyösen 50-500 mg nem-toxikus gyógyszerészeti szerves hordozót foglal magában. Jellemző gyógyászatilag elfogadható hordozó például a mannit, karbamid, dextránok, laktóz, burgonya- és kukoricakeményítő, magnézium-sztearát, talkum, növényi olajok, polialkilénglikolok, etil-cellulóz, poli(vinil-pirrolidon), kalcium-karbonát, etil-oleát, izopropil-mirisztát, benzil-benzoát, nátrium-karbonát, zselatin, kálium-karbonát, kovásav és más szokásosan alkalmazott elfogadható hordozó. A gyógyászati készítmény még nemtoxikus kiegészítőanyagokat, így emulgeálószer, konzerválószer, nedvesítőszer és hasonlókat, például szorbitán-monolaurátot, trietanol-amin-oleátot, polioxi-etilén-monosztearátot, gliceril-tripalmitátot, dioktil-nátrium-szulfoszukcinátot és hasonlókat is tartalmazhat.

A találmány szerinti vegyületek fagyasztva is száríthatók, és kívánt esetben más gyógyászatilag elfogadható segédanyagokkal kombinálhatók parenterálisan adagolható, injektálható készítmények előállítására. Ilyen adagolásra a készítmény vízzel (normál, sóoldat) vagy víz és egy szerves oldószer, így propilénglikol, etanol és hasonló elegyével újra oldatba vihető.

A beadandó dózis, akár egyetlen, többszörös vagy napi dózis, természetesen az alkalmazott találmány szerinti vegyülettől, mivel annak hatékonysága változó, az adagolás módjától, a fogadó méretétől és a beteg állapotának természetétől függ. A beadott dózis nagyságára vonatkozóan nincs határozott megkötés, de általában a kívánt farmakológiai és fiziológiai hatás eléréséhez szükséges



mennyiség vagy a készítményből a hatóanyag metabolikus felszabadulásakor keletkező fiziológiailag hatásos szabad forma moláris alapon számított ekvivalens mennyisége.

A következő nem-korlátozó példák a jelen találmány bemutatására szolgálnak. A találmány teljes terjedelmét a leírást követő igénypontokban határozzuk meg.

### Példák

A (VI) általános képletű  $\beta$ -laktámokat az 1. reakcióvázlaton látható királis enolát-imin ciklokondenzációs módszerrel kapjuk, amelyben szilil-oxi-acetátokat (A) iminekkel vagy aldiminekkel (B) és (B') bázis, így lítium-diizopropil-amid vagy lítium-hexametil-diszilazid jelenlétében reagáltatunk. Az (A), (B) vagy (B') kiindulási anyagok előállítását az 1-12. példában írjuk le. Az 1-12. példában az (A), (B) és (B') vegyületek előállítására használt anyagok a kereskedelemben kaphatók.

#### 1. példa

##### (-)-(1R,2S)-2-Fenil-1-ciklohexil-(triizopropil-szilil-oxi)-acetát (A) előállítása

851 mg (3,63 mmol) (-)-(1R,2S)-2-fenil-1-ciklohexil-hidroxi-acetát oldatát (-)-(1R,2S)-2-fenil-1-ciklohexanol benzil-oxi-acetil-kloriddal történő észterezésével, majd hidrogenolízissel állítjuk elő. Ezután 840 mg (4,36 mmol) triizopropil-szilil-kloridot és 618 mg (9,08 mmol) imidazolt 1,7 ml dimetil-formamidban szobahőmérsékleten 12-20 percig keverünk. A keveréket 25 ml pentánba öntjük, és vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az egyesített szerves rétegeket vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket rövid szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként hexán és kloroform 3:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,35 g (95%) tiszta (-)-(1R,2S)-2-fenil-1-ciklohexil-(triizopropil-szilil-oxi)-acetátot kapunk színtelen olaj alakjában.

A triizopropil-szilil-oxi-acetát azonosítási adatai a

következők:

$[\alpha]_D^{20} = -17,1^\circ$  ( $c = 3,15$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (tiszt) 1759, 1730 ( $\nu_{\text{CO}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,93-0,99 (m, 21H); 1,30-1,62 (m, 4H); 1,72-2,0 (m, 3H); 2,10-2,19 (m, 1H); 2,66 (dt,  $J = 11,5\text{Hz}$ , 4,0Hz, 1H); 3,90 (d,  $J = 16,6\text{ Hz}$ , 1H); 4,07 (d,  $J = 16,6\text{Hz}$ , 1H); 5,07 (dt,  $J = 10,6\text{Hz}$ , 4,0Hz, 1H); 7,16-7,30 (m, 5H).

Elemanalízis a  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$  összegképletre:

számított: C: 70,72%; H: 9,81%;

talált: C: 70,79%; H: 9,85%.

## 2-4. példa

### N-(Trimetil-szilil)-iminek (B) előállítása

A ciklokondenzációs eljárásban használt N-(trimetil-szilil)-amidineket lítium-hexametil-diszilazidok és aldehidek reakciójával könnyen megkapjuk. Az N-(trimetil-szilil)-benzaldimin előállítására egy jellemző eljárást az alábbiakban írunk le.

75 ml vízmentes tetrahidrofuránba 17,29 ml (75 mmol) hexametil-diszilazánt és 30 ml (75 mmol) 2,5 mólos hexános N-butil-lítium-oldatot mérünk  $0^\circ\text{C}$ -on, nitrogén alatt. Az elegyet egy órán át keverjük, majd 7,65 ml (75 mmol) benzaldehidet adunk hozzá szobahőmérsékleten, és az elegyet 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután 9,52 ml (75 mmol) frissen desztillált trimetil-szilil-kloridot adunk hozzá fecskendő segítségével, és a forralást további 2 órán át folytatjuk. Eközben fehér csapadék képződik. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és a folyadékréteget fecskendővel egy desztilláló lombikba visszük át nitrogén alatt. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és az olajos maradékot csökkentett nyomáson ( $68^\circ\text{C}/133\text{ Pa}$ ) desztilláljuk, így 10,6 g (80%) tiszta N-(trimetil-szilil)-benzaldimint kapunk halványsárga olaj alakjában. Az azono-sítási adatok a következők:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,18 (s, 9H); 7,33-7,36 (m, 3H); 7,72-7,75 (m, 2H); 8,89 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -1,25; 128,34; 128,39; 131,96; 138,70; 168,32.

N-(Trimetil-szilil)-4-metoxi-benzaldimint és N-(trimetil-szilil)-3,4-dimetoxi-benzaldimint ugyanilyen módon állítunk elő 4-metoxi-benzaldehydből és 3,4-dimetoxi-benzaldehydből 78-82%-os hozammal. Az azonosítási adatokat az egyes vegyületek után adjuk meg.

### 3. példa

#### N-(Trimetil-szilil)-4-metoxi-benzaldimin

Halványsárga olaj; fp: 105°C/53,2 Pa;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,00 (s, 9H); 3,60 (s, 3H); 6,69 (d,  $J = 8,7\text{Hz}$ , 2H), 7,50 (d,  $J = 8,7\text{Hz}$ , 2H); 8,66 (s, 1H).

### 4. példa

#### N-(Trimetil-szilil)-3,4-dimetoxi-benzaldimin

Színtelen olaj; fp. 140°C/26,6 Pa;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,00 (s, 9H); 3,67 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 6,65 (d,  $J = 8,2\text{Hz}$ , 1H); 7,01 (dd,  $J = 8,2\text{Hz}$ , 1,8Hz, 1H); 7,22 (d,  $J = 1,8\text{Hz}$ , 1H); 8,63 (s, 1H).

### 5-12. példa

#### N-(4-Metoxi-fenil)-aldimine (B') előállítása

Egy jellemző eljárást az N-(4-metoxi-fenil)-4-fluor-benzaldimin előállítására írunk le. 4,81 g (39 mmol) p-anizidin 60 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 4,85 g (39 mmol) 4-fluor-benzaldehydet adunk. Az elegyet vízmentes magnézium-szulfáton szobahőmérsékleten keverjük 15 órán át. A vízelvonó szert kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradt nyers imint hexán és metilén-diklorid elegyből átkristályosítjuk, így 7,69 g (86%) tiszta N-(4-metoxi-fenil)-4-fluor-benzaldimint kapunk fehér tűk alakjában.

A fenti imin azonosítási adatai a következők:

Op. 99°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,82 (s, 3H); 6,92 (d,  $J = 8,7\text{Hz}$ , 2H); 7,13 (t,  $J = 8,6\text{Hz}$ , 2H); 7,21 (d,  $J = 8,7\text{Hz}$ , 2H); 7,88 (dd,  $J = 8,6\text{Hz}$ , 5,7Hz, 2H); 8,39 (s, 1H).

Ugyanilyen módon, nagy hozammal állítunk elő más N-(4-metoxi-fenil)-aldimineket. Az iminek azonosítási adatait az

egyes vegyületek után adjuk meg.

#### 6. példa

##### **N-(4-Metoxi-fenil)-benzaldimin**

Fehér szilárd anyag; op. 71-72°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,93 (s, 3H); 6,93 (d,  $J = 8,8\text{Hz}$ , 2H); 7,23 (d,  $J = 8,8\text{Hz}$ , 2H); 7,46 (m, 3H); 7,87 (m, 2H); 8,48 (s, 1H).

#### 7. példa

##### **N-(4-Metoxi-fenil)-4-(trifluor-metil)-benzaldimin**

Fehér tűk; op. 124°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,81 (s, 3H); 6,91 (d,  $J = 8,8\text{Hz}$ , 2H); 7,15 (d,  $J = 8,8\text{Hz}$ , 2H); 7,75 (d,  $J = 8,6\text{Hz}$ , 2H); 8,10 (d,  $J = 8,6\text{Hz}$ , 2H); 8,39 (s, 1H).

#### 8. példa

##### **N-(4-Metoxi-fenil)-furfuraldimin**

Sárga szemcsék; op. 68-70°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,82 (s, 3H); 6,54 (dd,  $J = 3,5\text{Hz}$ ,  $1,8\text{Hz}$ , 1H); 6,90 (d,  $J = 3,5\text{Hz}$ , 1H); 6,92 (d,  $J = 8,9\text{Hz}$ , 2H); 7,26 (d,  $J = 8,9\text{Hz}$ , 2H); 7,59 (d,  $J = 1,8\text{Hz}$ , 1H); 8,31 (s, 1H).

#### 9. példa

##### **N-(4-Metoxi-fenil)-3-fenil-propénaldimin**

Sárga levelek; op. 119-121°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,81 (s, 3H); 6,90-7,60 (m, 7H); 8,28 (m, 1H) (a sztereoizomerek kb. 1:1 arányú keveréke).

#### 10. példa

##### **N-(4-Metoxi-fenil)-3-(2-furil)-propénaldimin**

Sárga tűk; op. 71-73°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,78 (s, 3H); 6,45 (dd,  $J = 3,4\text{Hz}$ ,  $1,6\text{Hz}$ , 1H); 6,52 (d,  $J = 3,4\text{Hz}$ , 1H); 6,87 (d,  $J = 15,8\text{Hz}$ , 1H); 6,90 (d,  $J = 8,9\text{Hz}$ , 2H); 6,98 (dd,  $J = 15,8\text{Hz}$ ,  $8,7\text{Hz}$ , 1H); 7,18 (d,  $J = 8,9\text{Hz}$ , 2H); 7,46 (d,  $J = 1,6\text{Hz}$ , 1H); 8,20 (d,  $J = 6,7\text{Hz}$ , 1H).

### 11. példa

#### N-(4-Metoxi-fenil)-3-metil-butánaldimin

Sárga olaj;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,02 (d,  $J = 6,7\text{Hz}$ , 6H); 2,03 (m, 1H); 2,33 (dd,  $J = 6,9\text{Hz}$ , 5,3Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); 6,86 (d,  $J = 8,8\text{Hz}$ , 2H); 7,03 (d,  $J = 8,8\text{Hz}$ , 2H); 7,86 (t,  $J = 5,3\text{Hz}$ , 1H).

### 12. példa

#### N-(4-Metoxi-fenil)-ciklohexil-acetaldimin

Sárga olaj;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00-1,80 (m, 11H); 2,34 (dd,  $J = 6,7\text{Hz}$ , 5,4Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 6,86 (d,  $J = 8,9\text{Hz}$ , 2H); 7,02 (d,  $J = 8,9\text{Hz}$ , 2H); 7,86 (t,  $J = 5,4\text{Hz}$ , 1H); IR (tisza): 3033-2849, 1505, 1244, 1038, 803  $\text{cm}^{-1}$ .

Királis enolát-imin ciklokondenzációs reakciókat végzünk a (VI) és (VI') általános képletű 4-helyettesített-2-azetidinonok előállítására, amint az az 1. reakcióvázlaton látható.  $\text{R}^1$  helyén más helyettesítőket tartalmazó azetidinonokat ugyanezen eljárást követve állítunk elő a 13. és 15. példában leírt módon. Az azetidinonok azonosítási adatait a 14. és a 16-20. példákban adjuk meg.

### 13-14. példa

#### (3R,4S)-3-(Szilil-oxi)-4-helyettesített-2-azetidinonok (VI) előállítása

Egy jellemző eljárást a (3R,4S)-3-(triizopropil-szilil-oxi)-4-fenil-2-azetidinon (VIa) előállítására írunk le. 645  $\mu\text{l}$  (4,6 mmol) diizopropil-amin 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 1,85 ml (4,6 mmol) 2,5 mólos n-butillítium-oldatot adunk  $0^\circ\text{C}$ -on. Az oldatot 1 órán át  $0^\circ\text{C}$ -on keverjük, majd 1,5 g (3,8 mmol) (-)-TIPS észter 15 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát kanülön keresztül adagoljuk hozzá 1 óra alatt,  $-78^\circ\text{C}$ -on. A reakcióelegyet 2 órán át ugyanezen a hőmérsékleten keverjük, majd 817 mg (4,6 mmol) N-(trimetil-szilil)-benzaldimin 15 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá 2 óra alatt,  $-95^\circ\text{C}$ -on. A reakcióelegyet egy éjszakán át ezen a hőmérsékleten keverjük,

majd hagyjuk lassan szobahőmérsékletre melegedni. A reakciót telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával állítjuk le. A vizes réteget dietil-éterrel extraháljuk. A szerves réteget 3%-os sósav-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepárooljuk. A nyers olajat szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:5 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 1,03 g (84%) (3R,4S)-3-(triizopropil-szilil-oxi)-4-fenil-2-azetidinont (VIa) különítünk el fehér szilárd anyagként.

A (VIa) vegyület azonosítási adatai:

Op. 76-77°C;  $[\alpha]_D^{20} = +52,7^\circ$  ( $c = 1,00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,86-0,93 (m, 21H); 4,81 (d,  $J = 4,7\text{Hz}$ , 1H); 5,17 (dd,  $J = 4,7\text{Hz}$ , 2,6Hz, 1H); 6,18 (széles s, 1H); 7,17-7,35 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,8; 17,4; 17,5; 59,6; 79,9; 127,9; 128,0; 128,1; 136,4; 170,0; IR (KBr): 3234, 2946-2866, 1760, 1458  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$  összegképlet alapján:

számított: C: 67,66%; H: 9,15%; N: 4,38%;

talált: C: 67,64%; H: 9,25%; N: 4,44%.

#### 14. példa

##### (3R,4S)-3-(Triizopropil-szilil-oxi)-4-(2-fenil-etenil)-2-azetidinon (VIb)

72%; színtelen folyadék;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,98-1,02 (m, 21H); 4,36 (dd,  $J = 4,6\text{Hz}$ , 8,3Hz, 1H); 5,09 (dd,  $J = 2,3\text{Hz}$ , 4,6Hz, 1H); 6,29 (dd,  $J = 8,3\text{Hz}$ , 16,0Hz, 1H); 6,59 (d,  $J = 16,0\text{Hz}$ , 1H); 6,83 (széles s, 1H); 7,23-7,39 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,79; 17,61; 17,66, 58,34; 79,86; 126,05; 126,45; 127,90; 128,56; 134,41; 136,30; 169,69; IR (tisztá): 3262, 3032, 2944, 2865, 1748, 1672, 1623  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{Si}$  összegképlet alapján:

számított: C: 69,52%; H: 9,04%; N: 4,05%;

talált: C: 69,75%; H: 9,02%; N: 3,89%.

15-20. példa

(3R,4S)-1-(4-Metoxi-fenil)-3-(szilil-oxi)-4-helyettesített-  
-2-azetidionok (VI') előállítása

2,51 mmol diizopropil-amin 15 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 2,51 ml 2,5 mólos tetrahidrofurános n-butyl-lítium-oldatot adunk -10°C-on. 30 perc eltelte után, amikor a lítium-diizopropil-amid képződése végbement, az oldatot -95°C-ra hűtjük, és 2,17 mmol királis észter 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd 1 órával később 2,5 mmol megfelelő imin 3 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá. Az elegyet egy éjszakán át -95°C-on keverjük, és a reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfián vagy az  $^1\text{H}$ -NMR-spektrum felvételével követjük. A reakciót telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítjuk, és a tetrahidrofuránt forgó készülékben lepároljuk. A maradékhoz 10 ml dietil-étert adunk, és a vizes réteget 3 x 10 ml dietil-éterrel extraháljuk. Szárítás és az oldószer eltávolítása után nyers termék marad vissza, amelyet szilikagélen oszlopkromatográfián tisztítunk, eluálószerként hexán és etil-acetát 10:1 térfogatarányú elegyét használjuk, így a megfelelő tiszta  $\beta$ -laktámot kapjuk. Az enantiomer felesleget HPLC eljárással, CHIRALCEL OD oszlopon határozzuk meg, eluálószerként n-hexán és izopropil-alkohol 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk.

15. példa

(3R,4S)-4-Izobutil-1-(4-metoxi-fenil)-3-(triizopropil-  
-szilil-oxi)-2-azetidion (VI'c)

87%; halványsárga szilárd anyag; op. 59-60°C;  $[\alpha]_D^{20} = +60,46^\circ$  (c = 1,26,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.96 (d, J = 6,4Hz, 3H); 1,03 (d, J = 6,4Hz, 3H); 1,10-1,30 (m, 21H); 1,60-1,68 (m, 1H); 1,70-1,92 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,16-4,22 (m, 1H); 5,06 (d, J = 5,1Hz, 1H); 6,86 (d, J = 9,0Hz, 2H); 7,32 (d, J = 9,0Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,34; 17,82; 17,91; 22,18; 23,37; 25,34; 35,89; 55,50; 57,33; 76,34; 114,52; 118,73; 131,00; 156,29; 165,58; IR (KBr): 2946, 1742, 1513, 1458, 1249  $\text{cm}^{-1}$ .



Elemanalízis a  $C_{23}H_{39}NO_3Si$  összegképlet alapján:

számított: C: 68,10%; H: 9,70%; N: 3,45%;

talált: C: 68,26%; H: 9,85%; N: 3,35%.

#### 16. példa

(3R,3S)-4-(Ciklohexil-metil)-1-(4-metoxi-fenil)-3-(triizopropil-szilil-oxi)-2-azetidinon (VI'-d)

83%; alacsony olvadáspontú szilárd anyag;  $[\alpha]_D^{20} = +43,7^\circ$  ( $c = 0,92$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,85-1,95 (m, 34H); 3,78 (s, 3H); 4,19-4,25 (m, 1H); 5,05 (d,  $J = 5,1$ Hz, 1H); 6,86 (d,  $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,32 (d,  $J = 9,0$ Hz, 2H);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  12,15; 17,76; 17,83; 26,12; 26,22; 26,47; 32,84; 34,22; 34,51; 55,36; 56,41; 76,13; 114,30; 118,45; 130,81; 155,99; 165,55; IR (tiszta): 2925-2865, 1749, 1513, 1464, 1448, 1389, 1246, 1174, 1145, 1128, 939, 882, 828, 684  $cm^{-1}$ .

Elemanalízis a  $C_{26}H_{43}NO_3Si$  összegképlet alapján:

számított: C: 70,06%; H: 9,72%; N: 3,14%;

talált: C: 69,91%; H: 9,71%; N: 3,02%.

#### 17. példa

1-(4-Metoxi-fenil)-3-(triizopropil-szilil-oxi)-4-(4-fluor-fenil)-2-azetidinon (VI'-f)

Fehér szilárd anyag; op. 121-122°C;  $[\alpha]_D^{20} = +82,5^\circ$  ( $c = 0,724$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,82-0,84 (m, 18H); 0,86-1,01 (m, 3H); 3,62 (s, 3H); 5,02 (d,  $J = 4,9$ Hz, 1H); 5,11 (d,  $J = 4,9$ Hz, 1H); 6,68 (d,  $J = 6,9$ Hz, 2H); 6,96-7,25 (m, 6H); IR ( $CHCl_3$ ) 3050, 2974, 2868, 1748  $cm^{-1}$ .

Elemanalízis a  $C_{25}H_{34}NO_3FSi$  összegképlet alapján:

számított: C: 67,69%; H: 7,72%; N: 3,16%;

talált: C: 67,77%; H: 7,83%; N: 3,19%.

#### 18. példa

1-(4-Metoxi-fenil)-3-(triizopropil-szilil-oxi)-4-[4-(trifluor-metil)-fenil]-2-azetidinon (VI'-g)

Fehér szilárd anyag; op. 132-133°C;  $[\alpha]_D^{20} = 89,7^\circ$  ( $c = 0,925$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,87-1,15 (m, 21H); 3,74

(s, 3H); 5,21 (d, J = 4,9Hz, 1H); 5,27 (d, J = 4,9Hz, 1H); 6,79 (d, J = 8,0Hz, 2H); 7,25 (d, J = 8,0Hz, 2H); 7,46 (d, J = 8,0Hz, 2H); 7,60 (d, J = 8,0Hz, 2H); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3050, 2975, 2868, 1750, 878 cm<sup>-1</sup>.

Elemanalízis a C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>Si összegképlet alapján:

számított: C: 63,26%; H: 6,94%; N: 2,84%;

talált: C: 63,36%; H: 7,13%; N: 2,88%.

### 19. példa

#### 1-(4-Metoxi-fenil)-3-(triizopropil-szilil-oxi)-4-(2-furil)- -2-azetidinon (VI'-h)

Fehér szilárd anyag; op. 109-110°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -86,2° (c = 1,4; CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,98-1,10 (m, 21H); 3,75 (s, 3H); 5,20 (d, J = 4,90Hz, 1H); 5,24 (d, J = 4,9Hz, 1H); 6,35-6,40 (m, 2H); 6,81 (d, J = 9,0Hz, 2H); 7,30 (d, J = 9,0Hz, 2H); 7,42 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 11,96; 17,52; 17,57; 55,43; 57,19; 78,13; 110,23; 110,63; 114,44; 118,55; 131,08; 142,80; 148,51; 156,45; 165,27.

Elemanalízis a C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>Si összegképlet alapján:

számított: C: 66,47%; H: 8,00%; N: 3,37%;

talált: C: 66,56%; H: 8,13%; N: 3,30%.

### 20. példa

#### 1-(4-Metoxi-fenil)-3-(triizopropil-szilil-oxi)-4-[2-(2-furil)-etenil]-2-azetidinon (VI'-i)

Fehér szilárd anyag; op. 103,5-105,5°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -128,4° (c = 2,8, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,05-1,09 (m, 21H); 3,76 (s, 3H); 4,69 (dd, J = 4,9Hz, 8,6Hz, 1H); 5,15 (d, J = 4,9Hz, 1H); 6,25 (dd, J = 8,6Hz, 16,0Hz, 1H); 6,29 (d, J = 3,3Hz, 1H); 6,37 (dd, J = 1,8Hz, 3,3Hz, 1H); 6,57 (d, J = 16,0Hz, 1H); 6,83 (m, 2H); 7,34-7,41 (m, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,11; 17,70; 17,74; 55,54; 61,94; 77,18; 78,45; 107,88; 108,42; 111,26; 114,54; 118,70; 123,46; 123,82; 142,46; 190,99; IR(KBr): 2948, 2866, 1743, 1513, 1389, 1246, 1181, 1120 cm<sup>-1</sup>.

Elemanalízis a  $C_{25}H_{35}NO_4Si$  összegképlet alapján:

számított: C: 67,99%; H: 7,99%; N: 3,17%;

talált: C: 68,07%; H: 7,94%; N: 3,10%.

A (VI') általános képletű  $\beta$ -laktám (VI) általános képletű  $\beta$ -laktámmá való átalakítását az 1. reakcióvázlaton látható módon, a 21-23. példák szerinti eljárásokkal végezzük. Az ily módon kapott (VIc)-(VIj) képletű azetidinonokban az  $R^1$  csoportok különbözőek. Az azonosítási adatokat az egyes vegyületek után adjuk meg.

### 21-23. példa

#### N-(4-Metoxi-fenil)- $\beta$ -laktámok (VI') átalakítása

##### $\beta$ -laktámokká (VI)

0,24 mmol 1-(4-metoxi-fenil)- $\beta$ -laktám 20 ml acetónitrillel készült oldatához 20 perc alatt 0,65 mmol cériumammónium-nitrát 10 ml acetónitrillel és 20 ml vízzel készült elegyét adjuk  $-15^\circ C$ -on. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd 20 ml vízzel hígítjuk, és 2 x 15 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket egymást követően 7 ml vízzel, 2 x 10 ml 5%-os nátrium-szulfát-oldattal, 10 ml 5%-os nátrium-karbonát-oldattal és 5 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Szárítás után az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot aktív szénnel derítjük, így nyers termékhez jutunk. Ezt a terméket szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon a nitrogénatomon védőcsoportot nem tartalmazó  $\beta$ -laktámot kapunk.

### 21. példa

#### (3R,4S)-4-Izobutil-3-(triizopropil-szilil-oxi)-

##### -2-azetidinon (VIc)

83%, sárga olaj;  $[\alpha]_D^{20} = +35,45^\circ$  ( $c = 1,33$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,93 (d,  $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,96 (d,  $J = 6,6$ Hz, 3H); 1,05-1,25 (m, 22H); 1,52 (m, 1H); 1,67 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 4,96 (dd,  $J = 4,8$ Hz, 2,4Hz, 1H); 6,02

(széles s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,12; 17,72; 17,80; 22,29; 23,08; 25,35; 39,08; 54,45; 78,04; 170,00; IR (tisztá) 3238, 1759, 1465, 1184  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$  összegképlet alapján:

számított: C: 64,16%; H: 11,10%; N: 4,68%;

talált: C: 64,17%; H: 10,96%; N: 4,47%.

## 22. példa

### (3R,4S)-4-(Ciklohexil-metil)-3-(triizopropil-szilil-oxi)-2- -azetidinon (VId)

85%; sárga olaj;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12,44$  ( $c = 1,346$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,97-1,25 (m, 32H); 1,40-1,70 (m, 2H); 3,80 (dt,  $J = 8,4\text{Hz}$ ,  $4,8\text{Hz}$ , 1H); 4,95 (dd,  $J = 4,8\text{Hz}$ ,  $2,4\text{Hz}$ , 1H); 6,05 (széles s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,06; 17,77; 17,82; 26,16; 26,25; 26,46; 33,15; 33,82; 34,85; 37,72; 53,89; 77,98; 169,98; IR (tisztá): 3238, 1759, 1465, 1184  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{Si}$  összegképlet alapján:

számított: C: 67,20%; H: 10,98%; N: 4,12%;

talált: C: 67,40%; H: 10,79%; N: 3,98%.

## 23. példa

### (3R,4S)-3-(Triizopropil-szilil-oxi)-4-(2-ciklohexil-etil)- -2-azetidinon (VIj) előállítás

100 mg (0,29 mmol) (Vib) vegyületet 10 ml metanolban és 10 mg 5%-os szénhordozós ródiumpatalizátor jelenlétében  $50^\circ\text{C}$ -on és 5516 kPa hidrogénnyomáson 20 órán át hidrogénezünk. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk hexán és etil-acetát 5:1 térfogatarányú elegyét használva eluálószerként. Ily módon 95 mg (93%) (VIj) vegyületet kapunk színtelen folyadék alakjában:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -162,3^\circ$  ( $c = 1,46$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,07-1,72 (m, 36H); 3,61-3,67 (m, 1H); 4,94 (dd,  $J = 2,4\text{Hz}$ ,  $4,8\text{Hz}$ , 1H); 6,42 (széles s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,02; 17,79; 26,31; 26,60; 27,54; 33,19; 33,39; 33,54; 37,71; 56,44; 77,74; 170,15; IR (tisztá) 3236 ('NH), 2925, 2866, 1760 ('CO),

1464, 1451, 1384, 1348, 1244  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$  összegképlet alapján:

számított: C: 71,48%; H: 8,66%; N: 3,09%;

talált: C: 71,35%; H: 8,66%; N: 3,01%.

A 3-TIPSO-4-helyettesített 2-azetidinonok vagy (VI) általános képletű  $\beta$ -laktámok (VII) általános képletű  $\beta$ -laktámokká való átalakítását a 2. reakcióvázlaton látható módon, a 24-28. példákban leírt eljárásokkal végezzük. A (VIIa)-(VIIe)  $\beta$ -laktámok azonosítási adatait az egyes vegyületek után adjuk meg.

#### 24-28. példa

##### 3-Hidroxi-4-helyettesített-2-azetidinonok (VII) előállítása

2,6 mmol 3-(triizopropi-szilil-oxi)-4-helyettesített-2-azetidinon 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához szobahőmérsékleten 3,1 mmol 1 mólos tetrahidrofurános n-butil-fluorid-oldatot ( $\text{NBu}_4\text{F}$ ) adunk. 5 óra eltelte után az oldószert lepároljuk, és a nyers olajat közvetlenül szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 5:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 3-hidroxi-4-helyettesített-2-azetidinont kapunk.

#### 24. példa

##### (3R,4S)-3-Hidroxi-4-fenil-2-azetidinon (VIIa)

100%; fehér szilárd anyag; op. 189-190°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +181,6^\circ$  (c = 0,5,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4,84 (d, J = 4,7Hz, 1H); 5,04 (d, J = 4,7Hz, 1H); 7,25-7,35 (m, 5H); IR (KBr); 3373, 3252, 1732, 1494  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$  összegképlet alapján:

számított: C: 66,25%; H: 5,56%; N: 8,58%;

talált: C: 66,42%; H: 5,74%; N: 8,62%.

#### 25. példa

##### (3R,4S)-3-Hidroxi-4-(2-fenil-etenil)-2-azetidinon (VIIf)

82%; fehér szilárd anyag; op. 143-144°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21,9^\circ$  (c = 1,05, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4,35

(ddd,  $J = 0,8\text{Hz}$ ,  $4,7\text{Hz}$ ,  $7,7\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ );  $4,93$  (d,  $J = 4,7\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ );  $6,28$  (dd,  $J = 7,7\text{Hz}$ ,  $16,0\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ );  $7,18$ - $7,43$  (m,  $5\text{H}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $75\text{ MHz}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$   $58,95$ ;  $79,63$ ;  $126,83$ ;  $127,58$ ;  $128,88$ ;  $129,61$ ;  $135,28$ ;  $137,96$ ;  $172,79$ ; IR (KBr):  $3320$ ,  $3276$ ,  $1754$ ,  $1464\text{ cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$  összegképlet alapján:

számított: C:  $69,83\%$ ; H:  $5,86\%$ ; N:  $7,40\%$ ;

talált: C:  $69,72\%$ ; H:  $5,92\%$ ; N:  $7,24\%$ .

## 26. példa

### (3R,4S)-3-Hidroxi-4-izobutil-2-azetidinon (VIIf)

$94\%$ ; fehér szilárd anyag; op.  $141$ - $142^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26,6^\circ$  ( $c = 0,70$ ,  $\text{MeOH}$ );  $^1\text{H}$ -NMR ( $300\text{ MHz}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$   $0,94$  (d,  $J = 6,8\text{Hz}$ ,  $3\text{H}$ );  $0,97$  (d,  $J = 6,8\text{Hz}$ ,  $3\text{H}$ );  $1,45$  (m,  $2\text{H}$ );  $1,71$  (szept.,  $J = 6,6\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ );  $3,75$  (m,  $1\text{H}$ );  $4,79$  (d,  $J = 4,7\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $75\text{ MHz}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$   $22,62$ ;  $23,48$ ;  $26,53$ ;  $39,90$ ;  $55,47$ ;  $77,76$ ;  $173,18$ ; IR (KBr):  $3274$ ,  $3178$ ,  $1762$ ,  $1685$ ,  $1155\text{ cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$  összegképlet alapján:

számított: C:  $58,72\%$ ; H:  $9,15\%$ ; N:  $9,78\%$ ;

talált: C:  $58,55\%$ ; H:  $9,41\%$ ; N:  $9,69\%$ .

## 27. példa

### (3R,4S)-4-(Ciklohexil-metil)-3-hidroxi-2-azetidinon (VIIf)

$92\%$ ; fehér szilárd anyag; op.  $147$ - $148^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8,73^\circ$  ( $c = 0,573$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H}$ -NMR ( $300\text{ MHz}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$   $0,88$ - $1,82$  (m,  $13\text{H}$ );  $3,78$  (m,  $1\text{H}$ );  $4,79$  (d,  $J = 4,7\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ );  $^1\text{H}$ -NMR ( $300\text{ MHz}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$   $0,86$ - $1,72$  (m,  $13\text{H}$ );  $3,58$  (m,  $1\text{H}$ );  $4,63$  (m,  $1\text{H}$ );  $5,82$  (d,  $J = 7,6\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ );  $8,13$  (d,  $J = 5,6\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $75\text{ MHz}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$   $27,29$ ;  $27,41$ ;  $27,48$ ;  $34,07$ ;  $35,06$ ;  $36,11$ ;  $38,52$ ;  $55,02$ ;  $77,65$ ;  $173,22$ ; IR (KBr):  $3301$ ,  $3219$ ,  $2915$ ,  $2847$ ,  $1754$ ,  $1694$ ,  $1168\text{ cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  összegképlet alapján:

számított: C:  $65,54\%$ ; H:  $9,35\%$ ; N:  $7,64\%$ ;

talált: C:  $65,72\%$ ; H:  $9,46\%$ ; N:  $7,42\%$ .

## 28. példa

### (3R,4S)-4-Ciklohexil-3-hidroxi-2-azetidinon (VIIe)

500 mg (3,06 mmol) 4-fenil-3-hidroxi-2-azetidinon (VIa) és 15 mg szénhordozós ródiumpatalizátor 10 ml metanolal készült szuszpenzióját 90°C-on 5516 kPa nyomáson autoklávban melegítjük. 5 nap eltelte után a hidrogénnyomást megszüntetjük, és a katalizátort celiten kiszűrjük. Az oldószer lepárlása után visszamaradó szilárd anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk, így 440 mg (85%) (VIIe) vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként: fehér szilárd anyag; op. 140-140,5°C;  $[\alpha]_D^{20} = +65,1^\circ$ ; (c = 0,66, CD<sub>3</sub>OD); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ 0,75-1,10 (m, 2H); 1,12-1,35 (m, 3H); 1,40-2,00 (m, 6H); 3,28 (dd, J = 9,7Hz, 4,6Hz, 1H); 4,81 (d, J = 4,6Hz, 1H); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 0,75-1,00 (m, 2H); 1,10-1,35 (m, 3H); 1,37-1,55 (m, 1H); 1,58-1,85 (m, 5H); 3,10 (dd, J = 9,6Hz, 4,7Hz, 1H); 4,67 (m, 1H); 5,87 (d, J = 7,8Hz, 1H); 8,21 (széles s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR [63 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 25,08; 25,36; 26,07; 28,83; 29,17; 37,51; 59,04; 76,41; 170,21; IR (KBr): 3312, 3219, 2928, 1726 cm<sup>-1</sup>.

Elemanalízis a C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> összegképlet alapján:

számított: C: 63,88%; H: 8,93%; N: 8,28%;

talált: C: 63,70%; H: 9,00%; N: 8,06%.

A képződött (VII) általános képletű β-laktámokat hidroxilcsoportjukon meg kell védeni. A védőcsoportokat a 29-33. példákban leírt módszerekkel vezetjük be, így (VI) általános képletű β-laktámokat kapunk. A különböző G csoportokkal védett (VI) általános képletű β-laktámok azonosítási adatait a (VIa-EE)-(VIe-EE) vegyületek után adjuk meg.

## 29-33. példa

### 3-(Hidroxi-védett)-4-helyettesített-2-azetidinonok

#### (VI) előállítás

1,9 mmol 3-hidroxi-4-helyettesített-2-azetidinon 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0°C-on 3,9 mmol etil-vinil-étert adunk, és az elegyet 2 órán át 0°C-on tartjuk.

Ezután a reakcióelegyet dietil-éterrel hígítjuk és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves réteget nátrium-karbonáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Ily módon 3-(1-etoxi-etoxi)-4-helyettesített-2-azetidinont kapunk.

### 29. példa

#### (3R,4S)-3-(1-Etoxi-etoxi)-4-fenil-2-azetidinon (VIa-EE)

100%; fehér szilárd anyag; op. 78-80°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [0,98 (d,  $J = 5,4\text{Hz}$ ); 1,05 (d,  $J = 5,4\text{Hz}$ ), 3H]; [1,11 (t,  $J = 7,1\text{Hz}$ ); 1,12 (t,  $J = 7,1\text{Hz}$ ), 3H]; [3,16-3,26 (m); 3,31-3,42 (m); 3,59-3,69 (m), 2H], [4,47 (q,  $J = 5,4\text{Hz}$ ); 4,68 (q,  $J = 5,4\text{Hz}$ ), 1H]; [4,82 (d,  $J = 4,7\text{Hz}$ ); 4,85 (d,  $J = 4,7\text{Hz}$ ), 1H]; 5,17-5,21 (m, 1H); 6,42 (széles d, 1H); 7,35 (m, 5H); IR (KBr): 3214, 2983, 2933, 1753, 1718, 1456  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  összegképlet alapján:

számított: C: 66,36%; H: 7,28%; N: 5,95%;

talált: C: 66,46%; H: 7,11%; N: 5,88%.

### 30. példa

#### (3R,4S)-3-(1-Etoxi-etoxi)-4-(2-fenil-etenil)-2-azetidinon (VIb-EE)

98%; fehér szilárd anyag; op. 98-99°C;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [1,17 (t,  $J = 7,1\text{Hz}$ ); 1,18 (t,  $J = 7,1\text{Hz}$ ), 3H]; [1,26 (d,  $J = 5,4\text{Hz}$ ); 1,35 (d,  $J = 5,4\text{Hz}$ ), 3H]; [3,44-3,52 (m); 3,60-3,68 (m); 3,75-3,82 (m), 2H]; 4,41 (dd,  $J = 4,9\text{Hz}$ , 8,5Hz, 1H); [4,81 (q,  $J = 5,4\text{Hz}$ ); 4,90 (q,  $J = 5,4\text{Hz}$ ), 1H]; [5,11 (d,  $J = 4,9\text{Hz}$ ); 5,11 (d,  $J = 4,9\text{Hz}$ ), 1H]; 6,01 (széles s, 1H); [6,27 (dd,  $J = 8,5\text{Hz}$ , 15,9Hz); 6,28 (dd,  $J = 8,5\text{Hz}$ , 15,9Hz), 1H]; [6,61 (d,  $J = 15,9\text{Hz}$ ); 6,63 (d,  $J = 15,9\text{Hz}$ ), 1H]; 7,27-7,42 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15,04; 20,37; 20,42; 57,22; 57,81; 61,23; 62,22; 78,77; 79,29; 99,50; 99,82; 125,56; 125,79; 126,59; 128,12; 128,65; 134,47; 134,58; 136,15; 168,59; 168,77; IR (KBr): 3310, 3030, 2963, 1770  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  összegképlet alapján:

számított: C: 68,94%; H: 7,33%; N: 5,36%;

talált: C: 69,13%; H: 7,44%; N: 5,16%.



### 31. példa

**(3R,4S)-3-(1-Etoxi-etoxi)-4-izobutil-2-azetidinon (VIc-EE)**

100%, színtelen olaj;  $[\alpha]_D^{20} = +20,93^\circ$  ( $c = 1,72$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,86 (d,  $J = 6,5\text{Hz}$ , 3H); 0,92 (d,  $J = 6,5\text{Hz}$ , 3H); 1,17 (t,  $J = 7,0\text{Hz}$ , 3H); [1,29 (d,  $J = 5,3\text{Hz}$ ); 1,34 (d,  $J = 5,3\text{Hz}$ ), 3H]; 1,46 (m, 2H); 1,62 (m, 1H); [3,49 (m); 3,69 (m), 2H]; 3,80 (m, 1H); [4,79 (q,  $J = 5,4\text{Hz}$ ); 4,90 (q,  $J = 5,4\text{Hz}$ ), 1H]; 4,87 (m, 1H); 6,78 (széles s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15,08; 20,42; (21,98; 22,06); (23,15; 23,22); 25,35; (39,01; 39,10); (53,35; 53,69); (61,24; 62,24); (77,79; 77,92); (99,75; 100,05); (169,56; 169,65); IR (tisztá) 3269, 2956, 2871, 1758, 1468, 1382, 1340, 1152, 1115, 1083, 1052, 936, 893  $\text{cm}^{-1}$ .

### 32. példa

**(3R,4S)-4-(Ciklohexil-metil)-3-(1-etoxi-etoxi)-2-azetidinon (VID-EE)**

100%; színtelen olaj;  $[\alpha]_D^{20} = +10,92^\circ$  ( $c = 1,42$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,84-1,71 (m, 13H); 1,16 (t,  $J = 7,0\text{Hz}$ , 3H); [1,28 (d,  $J = 5,3\text{Hz}$ ); 1,33 (d,  $J = 5,3\text{Hz}$ ), 3H]; 3,48 (m, 1H); [3,72 (m); 3,8 (m), 2H]; [4,78 (q,  $J = 5,4\text{Hz}$ ); 4,85 (q,  $J = 5,4\text{Hz}$ ), 1H]; 4,82 (m, 1H); 6,76 (széles s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,37; 19,72; 25,30; 25,44; 25,63; (32,02; 32,13); (33,09; 33,17); (34,03; 34,07); (36,98; 37,07); (52,15; 52,49); (60,49; 61,52); (75,97; 76,39); (99,00; 99,35); (168,98; 169,05); IR (tisztá): 3278, 2924, 2852, 1758, 1448, 1382, 1150, 1114, 1086, 938, 886  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  összegképlet alapján:

számított: C: 65,85%; H: 9,87%; N: 5,49%;

talált: C: 66,03%; H: 9,71%; N: 5,30%.

### 33. példa

**(3R,4S)-4-Ciklohexil-3-(1-etoxi-etoxi)-2-azetidinon (VIE-EE)**

100%; fehér szilárd anyag; op. 87-89°C;  $[\alpha]_D^{20} = +83^\circ$  ( $c = 0,76$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,84 (m, 2H); 1,07-1,34 (m, 9H); 1,66 (m, 6H); 3,32 (m, 1H); [3,42 (q,  $J =$

7,7Hz); 3,54 (q, J = 7,7Hz); 3,65 (q, J = 7,7Hz); 3,74 (q, J = 7,7Hz), 2H]; 4,81 (m, 1H); [4,80 (m); 4,90 (q, J = 5,2Hz), 1H]; 6,92 (széles s, 1H); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3412, 2989, 2931, 1760, 1443, 1155, 1114 cm<sup>-1</sup>.

Elemanalízis a C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> összegképlet alapján:

számított: C: 64,70%; H: 9,61%; N: 5,80%;

talált: C: 64,82%; H: 9,66%; N: 5,64%.

Az olyan (VI) általános képletű β-laktámokat, amelyekben G jelentése a leírásban máshol említett védőcsoport, acil-kloridokkal, klór-formiátokkal vagy karbamoil-kloridokkal reagáltatjuk bázis jelenlétében a 34-52. példákban leírt eljárások szerint. A 34-52. példákban kapott β-laktámokat a 2. reakcióvázlat mutatja. A G helyén különböző védőcsoportokat tartalmazó (Va)-(Vd) β-laktámok azonosítási adatait minden példában az egyes β-laktámok után soroljuk fel.

### 34. példa

#### 1-Acil-3-(hidroxi-védett)-4-helyettesített-2-azetidinonok (Va) előállítása

Egy jellemző eljárást a (3R,4S)-1-benzoil-3-(etoxi-etoxi)-4-fenil-2-azetidinonok (Va-EE) előállítására írunk le. 460 mg (1,9 mmol) (VIa-EE) vegyület, 5 mg 4-(dimetil-amino)-piridin és 542 ml (3,9 mmol) trietil-amin 20 ml metilén-dikloriddal készült oldatához keverés közben 340 ml (2,9 mmol) benzoil-kloridot csepegtetünk 0°C-on. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és az elegyet 2 órán át 25°C-on keverjük. A reakcióelegyet telített vizes ammónium-klorid-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-karbonáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers olajos terméket rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:5 térfogatarányú elegyét használjuk, így 611 mg (92%) tiszta (Va-EE) vegyületet különítünk el színtelen olaj alakjában: IR (tiszta): 3064-2933, 1798, 1682, 1450 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [1,04 (d, J = 5,4Hz); 1,14 (d, J = 5,4Hz), 3H]; 1,11-1,17 (m, 3H); 3,23-3,74 (m, 2H); [4,57 (q, J = 5,4Hz); 4,76 (q, J =

5,4Hz), 1H]; 5,28 (d, J = 6,2Hz, 1H); [5,43 (d, J = 6,2Hz); 5,46 (d, J = 6,2Hz), 1H]; 7,30-7,65 (m, 8H).

### 35-46. példa

#### 1-Alkoxi- és 1-(aril-oxi-karbonil)-3-(hidroxi-védett)-4-helyettesített-2-azetidinonok (Vb) előállítás

2,2 mmol 3-(1-etoxi-etoxi)-4-helyettesített-2-azetidinon, 5 mg 4-(dimetil-amino)-piridin, 4,5 mmol trietil-amin 20 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0°C-on 3,3 mmol alkil-klór-formiát 5 ml metilén-dikloriddal készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A szerves réteget néhány alkalommal telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-karbonáton szárítjuk, majd bepároljuk. A nyers szilárd anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, így N-védett  $\beta$ -laktámot kapunk.

### 35. példa

#### (3R,4S)-1-(Metoxi-karbonil)-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-2-azetidinon (Vb-a-EE)

62%; halványsárga olaj;  $[\alpha]_D^{20} = +98,2^\circ$  (c = 1,1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [0,97 (d, J = 5,4Hz); 1,08 (d, J = 5,4Hz), 3H]; 1,10 (széles t, J = 7,3Hz, 3H); [3,21 (dq, J = 9,5Hz, 7,1Hz); 3,32 (q, J = 7,1Hz); 3,64 (dq, J = 9,5Hz, 7,1Hz), 2H]; [3,76 (s); 3,77 (s), 3H]; [4,48 (q, J = 5,4Hz); 4,69 (q, J = 5,4Hz), 1H]; [5,11 (d, J = 5,9Hz); 5,14 (d, J = 5,9Hz), 1H]; 5,23 (d, J = 5,9Hz, 1H); 7,34 (m, 5H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (14,96; 15,07); (19,84; 20,69); 53,59; (60,74; 62,36); (61,14; 61,92); (76,21; 77,21); (99,16; 99,56); (127,73; 128,03; 128,31; 128,36; 128,62; 128,85); (133,41; 133,58); (149,51; 149,57); (165,21; 165,67); IR (tiszt): 3033, 2979, 1821, 1738, 1654, 1440, 1336, 1101 cm<sup>-1</sup>.

Elemanalízis a C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> összegképlet alapján:

számított: C: 61,42%; H: 6,53%; N: 4,78%;

talált: C: 61,55%; H: 6,51%; N: 4,90%.

### 36. példa

(3R,4S)-1-(Etoxi-karbonil)-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-2-  
-azetidinon (Vb-b-EE)

82%; színtelen olaj;  $[\alpha]_D^{20} = +100,9^\circ$  ( $c = 1,08$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [0,95 (d,  $J = 5,4\text{Hz}$ ); 1,06 (d,  $J = 5,4\text{Hz}$ ), 3H]; 1,08 (széles t,  $J = 7,3\text{Hz}$ , 3H); [1,19 (t,  $J = 7,1\text{Hz}$ ); 1,20 (t,  $J = 7,1\text{Hz}$ ); 3H]; [3,20 (dq,  $J = 9,4\text{Hz}$ ,  $7,1\text{Hz}$ ); 3,31 (q,  $J = 7,1\text{Hz}$ ); 3,32 (q,  $J = 7,1\text{Hz}$ ); 4,19 (q,  $J = 7,1\text{Hz}$ ), 2H]; [4,18 (q,  $J = 7,1\text{Hz}$ ); 4,19 (q,  $J = 7,1\text{Hz}$ ), 2H]; [4,47 (q,  $J = 5,4\text{Hz}$ ); 4,67 (q,  $J = 5,4\text{Hz}$ ), 1H]; [5,09 (d,  $J = 5,8\text{Hz}$ ); 5,13 (d,  $J = 5,8\text{Hz}$ ), 1H]; 5,21 (d,  $J = 5,8\text{Hz}$ , 1H); 7,30 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,14; (14,95; 15,07); (19,86; 20,05); (60,76; 62,35); 62,36 (61,14; 61,90); (76,18; 77,20); 99,17; 99,53; (127,73; 128,02; 128,25; 128,30; 128,50; 128,63); (133,59; 133,77); (148,99; 149,05); (165,33; 165,79); IR (tisztá): 2978, 2934, 1814, 1731, 1646, 1540, 1456, 1323, 1175, 1096  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  összegképlet alapján:

számított: C: 62,53%; H: 6,89%; N: 4,56%;

talált: C: 62,45%; H: 6,63%; N: 4,83%.

### 37. példa

(3R,4S)-1-(n-Butoxi-karbonil)-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-2-  
-azetidinon (Vb-c-EE)

83%; színtelen olaj;  $[\alpha]_D^{20} = +70,4^\circ$  ( $c = 1,25$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,79 (t,  $J = 7,3\text{Hz}$ , 3H); [0,94 (d,  $J = 5,1\text{Hz}$ ); 1,07 (d,  $J = 5,1\text{Hz}$ ), 3H]; 1,07 (t,  $J = 7,4\text{Hz}$ , 3H); 1,20 (m, 2H); 1,51 (kvint.,  $J = 6,7\text{Hz}$ , 2H); [3,21 (m); 3,30 (q,  $J = 7,1\text{Hz}$ ); 3,61 (m), 2H]; 4,09 (m, 2H); [4,46 (q,  $J = 5,2\text{Hz}$ ); 4,66 (q,  $J = 5,2\text{Hz}$ ), 1H]; [5,07 (d,  $J = 5,8\text{Hz}$ ); 5,11 (d,  $J = 5,8\text{Hz}$ ), 1H]; 5,19 (d,  $J = 5,8\text{Hz}$ , 1H); 7,28 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,50; (14,95; 15,29); 18,71; (19,84; 20,05); 30,42; (60,77; 62,33); 61,25; 62,02; 66,51; (76,24; 77,26); (99,17; 99,52); (127,76; 128,03; 128,22; 128,27; 128,50; 128,60); (133,61; 133,80); (148,96; 149,02); (165,40; 165,85); IR (tisztá): 2961, 2933, 1817, 1732, 1653, 1456, 1394, 1250, 1099  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $C_{18}H_{25}NO_5$  összegképlet alapján:

számított: C: 64,46%; H: 7,51%; N: 4,18%;

talált: C: 64,44%; H: 7,57%; N: 4,24%.

### 38. példa

(3R,4S)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-  
-2-azetidinon (Vb-d-EE)

83%; fehér szilárd anyag; op. 90-91°C;  $[\alpha]_D^{20} = +70,4^\circ$   
(c = 1,25,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [0,96 (d, J = 5,4Hz); 1,08 (d, J = 5,4Hz), 3H]; 1,09 (t, J = 7,0Hz); 1,10 (t, J = 7,0Hz), 3H]; [1,36 (s); 1,37 (s), 9H]; [3,23 (dq, J = 9,5Hz, 7,1Hz); 3,32 (q, J = 7,1Hz); 3,65 (dq, J = 9,5Hz, 7,1Hz), 2H]; [4,48 (q, J = 5,4Hz); 4,69 (q, J = 5,4Hz), 1H]; 5,03 (d, J = 5,8Hz); 5,07 (d, J = 5,8Hz), 1H]; 5,18 (d, J = 5,8Hz, 1H); 7,31 (m, 5H);  $^{13}C$ -NMR (63 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (14,98; 15,08); (19,89; 20,10); 27,84; (60,74; 62,32); (61,28; 62,08); (75,91; 76,54); (99,10; 99,41); (127,76; 128,07; 128,20; 128,42; 128,85); (133,98; 134,16); 147,56; (165,61; 166,04); IR ( $CHCl_3$ ) 3025, 2982, 2932, 1809, 1725, 1601, 1497, 1331, 1256, 1152  $cm^{-1}$ .

Elemanalízis a  $C_{18}H_{25}NO_5$  összegképlet alapján:

számított: C: 64,46%; H: 7,51%; N: 4,18%;

talált: C: 64,50%; H: 7,41%; N: 4,17%.

### 39. példa

(3R,4S)-3-(1-Etoxi-etoxi)-1-(fenoxi-karbonil)-4-fenil-2-  
-azetidinon (Vb-e-EE)

79%; fehér szilárd anyag; op. 50-52°C;  $[\alpha]_D^{20} = +64,9^\circ$   
(c = 0,94,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [1,00 (d, J = 5,3Hz); 1,11 (m), 3H]; 1,14 (m, 3H); [3,27 (m); 3,35 (q, J = 7,1Hz); 3,70 (m), 2H]; [4,54 (q, J = 5,3Hz); 4,74 (q, J = 5,3Hz), 1H]; [5,25 (d, J = 5,8Hz); 5,29 (d, J = 5,8Hz), 1H]; 5,34 (d, J = 5,8Hz, 1H); 7,03-7,39 (m, 10H); IR ( $CHCl_3$ ): 3028, 2981, 2934, 1815, 1744, 1591, 1486, 1327, 1192  $cm^{-1}$ .

Elemanalízis a  $C_{20}H_{21}NO_5$  összegképlet alapján:

számított: C: 67,59%; H: 5,96%; N: 3,94%;

talált: C: 67,33%; H: 6,06%; N: 3,75%.

#### 40. példa

(3R,4S)-3-(1-Etoxi-etoxi)-4-fenil-1-(fenil-metoxi-karbonil)-2-azetidion (Vb-f-EE)

44%; fehér szilárd anyag; op. 58-60°C;  $[\alpha]_D^{20} = +91,4^\circ$  (c = 1,16, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [0,97 (d, J = 5,3Hz); 1,09 (d, J = 5,3Hz), 3H]; [1,10 (t, J = 7,0Hz); 1,11 (t, J = 7,0Hz), 3H]; 3,23 (dq, J = 9,5Hz, 7,1Hz); 3,33 (q, J = 7,1Hz); 3,66 (dq, J = 9,5Hz, 7,1Hz), 2H]; [4,50 (q, J = 5,4Hz); 4,70 (q, J = 5,4Hz), 1H]; [5,13 (d, J = 5,6Hz); 5,15 (d, J = 5,6Hz), 1H]; [5,19 (s); 5,20 (s), 2H]; 5,23 (d, J = 5,6Hz, 1H); 7,21 (m, 2H); 7,26-7,37 (m, 8H); <sup>13</sup>C-NMR (63MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (14,99; 15,10); (19,90; 20,10); (60,83; 62,41); (61,64; 62,14); 68,01 (76,31; 77,28); (99,19; 99,53); (127,37; 127,86; 128,07; 128,16; 128,36; 128,52; 128,63; 128,65); (133,49; 133,68); 134,89; (148,72; 148,78); (165,37; 165,81); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3028, 2981, 2934, 1815, 1733, 1604, 1450, 1380, 1004 cm<sup>-1</sup>.

Elemanalízis a C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> összegképlet alapján:

számított: C: 68,28%; H: 6,28%; N: 3,79%;

talált: C: 68,07%; H: 6,43%; N: 3,72%.

#### 41. példa

(3R,4S)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-4-ciklohexil-3-(1-etoxi-etoxi)-2-azetidion (Vb-g-EE)

91%; színtelen olaj;  $[\alpha]_D^{20} = +62,5^\circ$  (c = 1,12, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,10-1,28 (m, 6H); 1,15 (t, J = 7,0Hz, 3H); [1,27 (d, J = 5,4Hz); 1,31 (d, J = 5,4Hz), 3H]; [1,45 (s); 1,46 (s), 9H]; 1,63-1,70 (m, 5H); [3,43 (dq, J = 9,2Hz, 7,0Hz); 3,62 (m); 3,75 (d, J = 7,0Hz); 3,78 (d, J = 7,0Hz), 2H]; 3,85 (t, J = 6,1Hz, 1H); [4,78 (q, J = 5,4Hz); 4,88 (m), 1H]; [4,85 (d, J = 6,1Hz); 4,86 (d, J = 6,1Hz), 1H]; <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 15,07; (20,25; 20,37); (26,05; 26,14); 26,26; (27,33; 27,95); (29,05; 29,20); (30,04; 30,23); (37,54; 37,64); (61,19; 62,53); (62,06; 62,32); (75,42; 75,85); 83,06; 100,11; 148,72; (166,70; 166,76); IR (tiszt): 2980, 2931, 2854, 1807, 1725, 1450, 1370, 1329, 1212, 1118 cm<sup>-1</sup>.



Elemanalízis a  $C_{18}H_{31}NO_5$  összegképlet alapján:

számított: C: 63,32%; H: 9,15%; N: 4,10%;

talált: C: 63,15%; H: 8,97%; N: 3,96%.

#### 42. példa

(3R,4S)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-3-(1-etoxi-etoxi)-4-(2-fenil-etenil)-2-azetidinon (Vb-h-EE)

86%; fehér szilárd anyag; op. 69-73°C;  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [1,16 (t, J = 7,1Hz); 1,18 (t, J = 7,1Hz), 3H]; [1,25 (d, J = 5,4Hz); 1,36 (d, J = 5,4Hz), 3H]; 1,48 (s, 9H); [3,47 (m), 3,62 (m), 3,80 (m), 2H]; 4,68 (dd, J = 5,8Hz, 8,8Hz, 1H); [4,82 (q, J = 5,4Hz); 4,91 (q, 5,4Hz), 1H]; [5,09 (d, J = 5,8Hz); 5,11 (d, J = 5,8Hz), 1H]; [6,23 (dd, J = 8,8Hz; 15,8Hz); 6,25 (dd, J = 8,8Hz; 15,8Hz), 1H]; [6,72 (d, J = 15,8Hz); 6,73 (d, J = 15,8Hz), 1H]; 7,27-7,44 (m, 5H);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14,98; 20,31; 27,98; 60,24; 60,85; 61,46; 62,36; 63,58; 83,38; 99,63; 99,87; 122,45; 122,63; 126,69; 128,20; 128,61; 136,15; 136,34; 136,38; 147,74; 147,79; 165,33; 165,53; IR (KBr): 3027, 3020, 2984, 2933, 1809, 1723  $cm^{-1}$ .

Elemanalízis a  $C_{20}H_{27}NO_5$  összegképlet alapján:

számított: C: 66,46%; H: 7,53%; N: 3,88%;

talált: C: 66,60%; H: 7,50%; N: 3,87%.

#### 43. példa

(3R,4S)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-3-(1-etoxi-etoxi)-4-izobutil-2-azetidinon (Vb-I-EE)

80%; sárga olaj;  $[\alpha]_D^{20} = +77,45^\circ$  (c = 0,216,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,89 (d, J = 5,7Hz, 6H); 1,41 (t, J = 7,1Hz, 3H); [1,25 (d, J = 5,3Hz); 1,31 (d, J = 5,3Hz), 3H]; 1,45 (s, 9H); 1,51-1,67 (m, 3H); [3,48 (dq, J = 9,3Hz, 7,1Hz); 3,55-3,71 (m, 1H); 3,80 (dq, J = 9,3Hz, 7,1Hz), 2H]; 4,08 (q, J = 6,1Hz, 1H); [4,70 (q, J = 5,3Hz); 4,90 (q, J = 5,3Hz), 1H]; 4,85 (d, J = 6,1Hz, 1H);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14,95; (20,11; 20,28); (22,42; 22,59); 22,70; (24,89; 25,07); 27,83; (37,03; 37,31); (56,14; 56,38); (61,07; 62,27); (75,65; 75,92); 82,98; 99,91; 148,1; (166,1;



165,9); IR (tisztá): 2931, 2960, 2872, (1790, 1807), (1708, 1726), (1454, 1465), 1332, 1256, 1048, 1158, 996, 955, 857, 834, 770  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_5$  összegképlet alapján:

számított: C: 60,93%; H: 9,27%; N: 4,44%;

talált: C: 61,19%; H: 9,41%; N: 4,37%.

#### 44. példa

(3R,4S)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-4-(ciklohexil-metil)-3-(1-  
-etoxi-etoxi)-2-azetidinon (Vb-j-EE)

93%; sárga olaj;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +75,64^\circ$  ( $c = 0,78$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,81-1,74 (m, 13H); 1,19 (t,  $J = 7,1\text{Hz}$ , 3H); 1,48 (s, 9H); [1,30 (d,  $J = 5,3\text{Hz}$ ); 1,35 (d,  $J = 5,3\text{Hz}$ ), 3H]; [3,45 (dq,  $J = 9,3\text{Hz}$ , 7,1Hz); 3,62-3,71 (m); 3,78 (dq,  $J = 9,3\text{Hz}$ , 7,1Hz), 2H]; 4,01 (m, 1H); [4,81 (q,  $J = 5,3\text{Hz}$ ); 4,91 (q,  $J = 5,3\text{Hz}$ ), 1H]; [4,86 (d,  $J = 6,1\text{Hz}$ ); 4,87 (d,  $J = 6,1\text{Hz}$ ), 1H];  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15,03; 20,19; 20,36; 26,10; 26,36; 27,91; (33,17; 33,31); (33,35; 33,49); (34,33; 34,58); (35,39; 35,68); (55,77; 55,99); (61,14; 62,21); (75,74; 75,90); 82,96; (99,86; 99,95); 147,96; 166,13; IR (tisztá): 2979, 2923, 2850, 1719, 1807, 1449, 1336, 1154  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_5$  összegképlet alapján:

számított: C: 64,20%; H: 9,36%; N: 3,94%;

talált: C: 64,00%; H: 9,17%; N: 4,02%.

#### 45-50. példa

1-(N-Egyszeresen helyettesített-karbamoil)-3-(hidroxí-  
-védett)-4-helyettesített-2-azetidinonok (Vd) előállítás

0,5 mmol (VI) általános képletű 3-(1-hidroxí-védett)-  
-4-helyettesített-2-azetidinon 6 ml tetrahidrofuránnal ké-  
szült oldatához  $-78^\circ\text{C}$ -on cseppenként 0,6 mmol n-butil-  
-lítiumot, majd 5 perc elteltével 1 mmol izocianátot adunk.  
A reakcióelegyet 30 percig  $-78^\circ\text{C}$ -on keverjük, azután 2 ml  
telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával a reakciót le-  
állítjuk. Az elegyet 30 ml dietil-éterrel hígítjuk, és a  
szerves réteget néhány alkalommal telített vizes nátrium-



-klorid-oldattal mossuk, nátrium-karbonáton szárítjuk és bepároljuk. A nyers szilárd anyagot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, így a megfelelő (Vd) N-karbamoil- $\beta$ -laktámot kapjuk.

#### 45. példa

##### (3R,4S)-3-(1-Etoxi-etoxi)-1-(fenil-karbamoil)-4-fenil-2-azetidinon (Vd-a-EE)

66%; halványsárga szilárd anyag; op. 152-155°C;  $[\alpha]_D^{20} = +87,8^\circ$  (c = 0,9, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [1,07 (d, J = 5,4Hz); 1,13 (d, J = 5,4Hz), 3H]; 1,16 (t, J = 7,1Hz, 3H); [3,26 (dq, J = 9,5Hz, 7,1Hz); 3,37 (q, J = 7,1Hz); 3,39 (q, J = 7,1Hz); 3,67 (dq, J = 9,5Hz, 7,1Hz), 2H]; [4,53 (q, J = 5,4Hz); 4,72 (q, J = 5,4Hz), 1H]; 5,28 (m, 2H); [6,59 (széles s); 6,60 (széles s), 1H]; 7,10-7,55 (m, 10H); 8,68 (széles s, 1H): <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (15,04; 15,16); (19,98; 20,11); (60,99; 62,53); 61,80; (76,05; 76,66); (99,34; 99,70); (119,63; 120,69; 124,37; 127,67; 127,95; 128,40; 128,45; 128,67; 128,85; 129,04; 129,12; 130,49); 133,48; (137,03; 137,28); (147,23; 147,29); (168,12; 168,52); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3342, 3017, 2982, 2932, 1773, 1719, 1602, 1548, 1445, 1312, 1224, 1210 cm<sup>-1</sup>.

Elemanalízis a C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> összegképlet alapján:

számított: C: 67,78%; H: 6,26%; N: 7,90%;

talált: C: 67,92%; H: 5,98%; N: 8,17%.

#### 46. példa

##### (3R,4S)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-4-fenil-3-(1,1,1-triklór-etoxi-karbonil)-2-azetidinon (Vb-a-Troc)

Fehér szilárd anyag; op. 122-124°C;  $[\alpha]_D^{20} = +28,0^\circ$  (c = 0,5, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,39 (s, 9H); 4,43 (d, J = 11,7Hz, 1H); 4,55 (d, J = 11,7Hz, 1H); 5,28 (d, J = 5,5Hz, 1H); 5,76 (d, J = 5,5Hz, 1H); 7,30 (m, 5H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  27,81; 60,80; 77,03; 78,76; 84,40; 127,73; 128,58; 129,09; 131,55; 147,71; 152,17; 160,34; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3016, 2976, 1819, 1771, 1732, 1683, 1244 cm<sup>-1</sup>.

Elemanalízis a  $C_{17}H_{18}Cl_3NO_6$  összegképlet alapján:

számított: C: 46,54%; H: 4,14%; N: 3,19%;

talált: C: 46,33%; H: 4,34%; N: 3,33%.

#### 47. példa

(3R,4S)-3-Acetil-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-fenil-2-  
-azetidinon (Vb-a-Ac)

Fehér szilárd anyag; op. 63-64°C;  $[\alpha]_D^{20} = +32,1^\circ$  (c = 0,81,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,37 (s, 9H); 1,65 (s, 3H); 5,22 (d, J = 5,5Hz, 1H); 5,83 (d, J = 5,5Hz, 1H); 7,23-7,33 (m, 5H);  $^{13}C$ -NMR (63 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  19,71; 27,81; 60,84; 75,94; 84,07; 127,43; 128,31; 128,67; 132,44; 147,25; 162,39; 168,83; IR ( $CHCl_3$ ): 3026, 2984, 1815, 1752, 1731, 1497, 1371, 1286, 1224, 1152, 1024  $cm^{-1}$ .

Elemanalízis a  $C_{16}H_{19}NO_5$  összegképlet alapján:

számított: C: 62,94%; H: 6,27%; N: 4,59%;

talált: C: 63,17%; H: 6,14%; N: 4,52%.

#### 48. példa

(3R,4S)-1-(terc-Butil-karbamoil)-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-  
-2-azetidinon (Vb-b-EE)

74%; halványsárga viszkózus olaj;  $[\alpha]_D^{20} = +144,3^\circ$  (c = 0,7,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [0,96 (d, J = 5,3Hz); 1,05 (d, J = 5,3Hz), 3H]; 1,10 (t, J = 7,1Hz, 3H); [1,33 (s); 1,34 (s), 9H]; [3,21 (dq, J = 9,3Hz, 7,0Hz); 3,30 (q, J = 7,0Hz), 3,33 (q, J = 7,1Hz); 3,62 (dq, J = 9,1Hz, 7,0Hz, 2H); [4,46 (q, J = 5,4Hz); 4,66 (q, J = 5,4Hz), 1H]; 5,10-5,19 (m, 2H); [6,59 (széles s); 6,60 (széles s), 1H]; 7,23-7,36 (m, 5H);  $^{13}C$ -NMR (63 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (14,86; 14,99); (19,75; 19,95); (28,81; 29,30); (60,62; 61,20); (60,80; 62,29); (75,57; 76,76); (98,91; 99,34); (127,07; 127,40; 127,70; 128,17; 128,29; 128,53); (133,71; 133,86); (148,54; 148,59); (167,67; 168,13); IR ( $CHCl_3$ ): 3362, 3035, 2977, 2932, 1767, 1710, 1605, 1537, 1457, 1366, 1320, 1282, 1217, 1100  $cm^{-1}$ .

Elemanalízis a  $C_{18}H_{26}N_2O_4$  összegképlet alapján:

számított: C: 64,65%; H: 7,84%; N: 8,38%;

talált: C: 64,46%; H: 7,75%; N: 8,39%.

#### 49. példa

(3R,4S)-1-(Benzil-karbamoil)-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-2-  
-azetidinon (Vb-c-EE)

50%; halványsárga viszkózus olaj;  $[\alpha]_D^{20} = +66,2^\circ$  (c = 0,8,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [0,99 (d, J = 5,5Hz); 1,08 (d, J = 5,5Hz), 3H]; 1,12 (m, 3H); [3,16-3,40 (m); 3,63 (m), 2H]; [4,35-4,55 (m); 4,69 (q, J = 5,5Hz), 3H]; 5,21 (m, 2H); [7,03 (széles s); 7,05 (széles s), 1H]; 7,32 (m, 10H);  $^{13}C$ -NMR (63 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (15,01; 15,14); (19,90; 20,11); 43,83; (60,66; 62,44); (60,75; 61,54); (75,93; 77,04); (99,16; 99,56); (127,25; 127,64; 127,69; 128,17; 127,93; 128,35; 128,55; 128,64; 128,74); (133,59; 133,76); 137,80; 150,02; (167,73; 168,19); IR ( $CHCl_3$ ): 3379, 3090, 3033, 2980, 2930, 1773, 1707, 1604, 1536, 1455, 1319, 1270, 908  $cm^{-1}$ .

Elemanalízis a  $C_{21}H_{24}N_2O_4$  összegképlet alapján:

számított: C: 68,46%; H: 6,57%; N: 7,60%;

talált: C: 68,30%; H: 6,66%; N: 7,51%.

#### 50. példa

(3R,4S)-3-(1-Etoxi-etoxi)-1-(etil-karbamoil)-4-fenil-2-  
-azetidinon (Vd-d-EE)

63%; halványsárga olaj;  $[\alpha]_D^{20} = +96,7^\circ$  (c = 0,9,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [0,96 (d, J = 5,3Hz); 1,04 (d, J = 5,3Hz), 3H]; 1,05-1,18 (m, 3H); [3,13-3,39 (m); 3,59 (m), 4H]; [4,45 (q, J = 5,3Hz); 4,65 (q, J = 5,3Hz), 1H]; 5,16 (m, 2H); [6,60 (széles s); 6,62 (széles s), 1H]; 7,27 (m, 5H);  $^{13}C$ -NMR (63 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14,98; (19,84; 29,93); 34,79; (60,56; 61,35); (60,72; 62,35); (75,91; 77,03); (99,14; 99,54); (127,28; 127,55; 127,85; 128,27; 128,40); (133,74; 133,89); (149,87; 149,93); (167,62; 168,07); IR ( $CHCl_3$ ): 3378, 3035, 2980, 2934, 1774, 1704, 1537, 1455, 1321, 1271, 1112, 1025  $cm^{-1}$ .

### 51-52. példa

#### 1-(N,N-Helyettesített-karbamoil)-3-(hidroxi-védett)-4-helyettesített-2-azetidinonok (Vd) előállítás

Egy jellemző eljárást írunk le a (3R,4S)-(-)-1-(morfolin-karbonil)-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-2-azetidinon (Vc-b) előállítására. 30 mg (0,13 mmol) 3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-2-azetidinon (VIa-EE) 2 ml metilén-dikloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten 2 mg 4-(dimetil-amino)-piridint és 0,05 ml trietil-amint, majd 5 perc eltelte után 22,9 mg (0,15 mmol) morfolin-karbonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően 20 ml metilén-dikloriddal hígítjuk, a szerves réteget két alkalommal telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-karbonáton szárítjuk és bepároljuk. A nyers szilárd terméket szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, így tiszta (Vc-b) vegyületet kapunk: 87%; halványsárga olaj;  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [0,90 (d,  $J = 5,3\text{Hz}$ ); 1,01 (d,  $J = 5,3\text{Hz}$ ), 3H]; [1,04 (t,  $J = 7,1\text{Hz}$ ); 1,18 (t,  $J = 7,1\text{Hz}$ ), 3H]; 3,20 (m, 4H); [3,28 (m); 3,53 (m); 3,67 (m), 2H]; 3,60 (m, 4H); [4,41 (q,  $J = 5,3\text{Hz}$ ); 4,63 (q,  $J = 5,3\text{Hz}$ ), 1H]; [5,07 (d,  $J = 5,8\text{Hz}$ ); 5,08 (d,  $J = 5,8\text{Hz}$ ), 1H]; [5,29 (d,  $J = 5,8\text{Hz}$ ); 5,32 (d,  $J = 5,8\text{Hz}$ ), 1H]; 7,23-7,27 (m, 5H).

### 52. példa

#### (3R,4S)-(-)-1-(N,N-Dimetil-karbamoil)-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-2-azetidinon (Vc-a)

55%; színtelen folyadék;  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [0,98 (d,  $J = 5,4\text{Hz}$ ); 1,10 (d,  $J = 5,4\text{Hz}$ ), 3H]; 1,12 (t,  $J = 7,1\text{Hz}$ ); 1,13 (t,  $J = 7,1\text{Hz}$ ), 3H]; 3,16 (széles s, 6H); [3,37 (m); 3,67 (m), 2H]; [4,47 (q,  $J = 5,4\text{Hz}$ ); 4,71 (q,  $J = 5,4\text{Hz}$ ), 1H]; [5,11 (d,  $J = 5,7\text{Hz}$ ); 5,12 (d,  $J = 5,7\text{Hz}$ ), 1H]; 5,34 (t,  $J = 5,7\text{Hz}$ , 1H); 7,34 (m, 5H).

Az alábbi 53-56. példák a (III) és (IV) általános képletű bakkatinok előállítására adnak eljárást 14-OH-DAB-ból, a természetben előforduló, a kereskedelemben kapható vegyületből kiindulva. A (IIIa), (IIIb), (III-b) és (IVa) bakka-

tinok azonosítási adatait ezen példák után adjuk meg.

### 53. példa

#### 7,10-DiTroc-14-hidroxi-10-dezacetil-bakkatin-III-1,14- -karbonát (IIIa) előállítása

910 mg (1,63 mmol) 14-hidroxi-10-dezacetil-bakkatin III-t (14-OH-DAB) 18 ml vízmentes piridinben oldunk. Az oldatot 80°C-ra melegítjük, és 1 ml triklór-etil-klór-formiátot adunk hozzá. 5 perces keverés után további 0,4 ml triklór-etil-klór-formiátot adunk az elegyhez, és a keverést még 30 másodpercig folytatjuk (a triklór-etil-klór-formiát teljes mennyisége: 1,4 ml, 2,15 g, 9,71 mmol, megközelítőleg 6 ekvivalens). A reakciólombikot az olajfürdőből kivesszük, és az elegy összetételét vékonyréteg-kromatográfián vizsgáljuk, hogy a reakció végbemeneteléről meggyőződjunk. Azután néhány csepp metanolt és egy darab jeget adunk az elegyhez a klór-formiát feleslegének eltávolítására. Ezt követően az elegyet kloroformmal extraháljuk, az extraktumot 0,1 n sósavval és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfián tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 1,16 g (75%) (IIIa) vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként. A (IIIa) vegyület azonosítási adatai a következők:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (s, 3H, H17); 1,28 (s, 3H, H16); 1,88 (s, 3H, H19); 2,08 (m, 1H, H6 $\beta$ ); 2,18 (s, 3H, H18); 2,33 (s, 3H, 4-OAc); 2,63 (m, 1H, H6 $\alpha$ ); 3,75 (széles s, 1H, H14); 3,82 (d, J = 7,1Hz, 1H, H3); 4,20 (d, J = 8,4Hz, 1H, H20 $\beta$ ); 4,34 (d, J = 8,4Hz, 1H, H20 $\alpha$ ); 4,61 (d, J = 11,8Hz, 1H, Troc); 4,79 (s, 2H, Troc); 4,91 (d, J = 11,8Hz, 1H, Troc); 4,97 (széles s, 1H, H5); 5,01 (széles s, 1H, OH); 5,01 (széles s, 1H, H13); 5,59 (dd, J = 7,2Hz, 10,6Hz, 1H, H7); 6,10 (d, J = 7,1Hz, 1H, H2); 6,25 (s, 1H, H10); 7,50 (m, 2H); 7,65 (m, 1H); 8,03 (d, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,80; 15,22; 21,56; 22,21; 25,63; 33,05; 41,28; 46,71; 56,44; 68,93; 71,79; 75,78; 76,00; 76,54; 77,56; 79,03; 79,91; 83,49; 84,09; 88,25;



94,10; 127,87; 129,01; 129,86; 130,92; 134,38; 144,81;  
152,76; 153,12; 153,18; 164,73; 170,64; 199,97.

#### 54. példa

##### 14-Acetil-7,10-diTroc-14-hidroxi-DAB (IIIb) előállítása

594 mg (0,654 mmol) 7,10-diTroc-14-hidroxi-10-dezacetil-bakkatin III (IIIa) 30 ml piridinnel készült oldatához -10°C-on 230 ml (3,27 mmol, 5 ekvivalens) acetil-kloridot adunk. A reakcióelegyet -10°C-on 24 órán át keverjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot 0,1 n sósavval és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyers terméket gyors oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1.1 térfogatarányú elegyét használjuk. Iy módon 402 mg (65%) (IIIb) vegyületet különítünk el fehér szilárd anyagként, amelynek azonosítási adatai a következők: op. 225-226°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,10 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,88 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 2,05 (m, 1H, H6β); 2,19 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 2,64 (m, 1H, H6α); 2,74 (s, 1H, OH); 3,19 (széles s, 1H, OH); 3,98 (d, J = 7,3Hz, 1H, H3); 4,23 (d, J = 8,4Hz, 1H, H20α); 4,30 (d, J = 8,4Hz, 1H, H20β); 4,61 (d, J = 11,8Hz, 1H, TROC); 4,72 (m, 1H, H13); 4,77 (d, J = 7,1Hz, 1H, TROC); 4,91 (d, J = 11,8Hz, 1H, TROC); 4,98 (m, 1H, H5); 5,39 (d, J = 5,4Hz, 1H, H14); 5,62 (dd, J = 7,1Hz, 10,5Hz, 1H, H7); 5,84 (d, J = 7,3Hz, 1H, H2); 6,30 (s, 1H, H10); 7,44-7,62 (m, 3H); 8,03-8,06 (m, 2H).

Elemanalízis a C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>6</sub>O<sub>16</sub> összegképlet alapján:

számított: C: 46,61%; H: 4,23%;

talált: C: 46,80%; H: 4,39%.

#### 55. példa

##### 14-Hidroxi-2-(ciklohexán-karbonil)-2-debenzoil-10-dezacetil-bakkatin III (III-B) előállítása

500 mg (0,899 mmol) 14-hidroxi-10-dezacetil-bakkatin III és 50 mg 5%-os szénhordozós ródiumkatalizátor 8 ml metanollal és 2 ml etil-acetáttal készült szuszpenzióját



50°C-on és 6205 kPa hidrogénnyomáson hidrogénezünk 36 órán át. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a hidrogéngázt kiengedjük, a katalizátort kiszűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A nyers terméket szilikagél oszlopon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 498 mg (98%) (III-b) vegyületet különítünk el fehér szilárd anyagként, amelynek azonosítási adatai a következők:  $^1\text{H-NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  0,88 (s, 6H); 1,46 (s, 3H); 1,86 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 1,12-2,24 (m, 13H); 3,59 (m, 2H); 3,93 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H); 3,99 (d,  $J = 7,0\text{Hz}$ , 1H); 4,25 (d,  $J = 8,0\text{Hz}$ , 1H); 4,36 (m, 1H); 4,39 (s, 1H); 4,76 (d,  $J = 2,0\text{Hz}$ , 1H); 4,88 (széles d,  $J = 9,1\text{Hz}$ , 1H); 4,96 (d,  $J = 7,1\text{Hz}$ , 1H); 5,08 (d,  $J = 2,0\text{Hz}$ , 1H); 5,29 (d,  $J = 7,1\text{Hz}$ , 1H); 5,45 (d,  $J = 5,2\text{Hz}$ , 1H); 6,64 (d,  $J = 6,3\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta$  9,36; 14,51; 21,14; 22,05; 24,82; 25,04; 25,23; 26,40; 28,11; 28,44; 36,41; 42,04; 42,56; 45,78; 57,17; 70,70; 72,21; 73,22; 74,08; 74,54; 75,05; 75,39; 79,80; 83,58; 135,15; 139,11; 169,52; 174,62; 209,87.

#### 56. példa

##### 7,10-Di(triklór-etoxi-karbonil)-14-hidroxi-10-dezacetil- -bakkatin III (IVa) előállítása

900 mg (1,61 mmol) 14-hidroxi-10-dezacetil-bakkatin III (14-OH-DAB) vegyületet 18 ml vízmentes piridinben oldunk. Az oldatot 80°C-on melegítjük, és 0,92 ml (1,42 g, 6,44 mmol, 4 ekvivalens) triklór-etil-klór-formiátot adunk hozzá. 5 perces keverés után a reakciólombikot az olajfürdőből kivesszük, és a reakcióelegy összetételét vékonyréteg-kromatográfiásan ellenőrizzük, hogy a reakció végbemeneteléről meggyőződünk. Ezután néhány csepp metanol és egy darab jég hozzáadásával a klór-formiát feleslegét eltávolítjuk. A reakcióelegyet kloroformmal extraháljuk, az extraktumot 0,1 n sósavval és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán

1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 808 mg (55%) (IVa) vegyületet különítünk el fehér szilárd anyagként:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,10 (s, 3H, H17); 1,18 (2, 3H, H16); 1,83 (s, 3H, H19); 2,02 (m, 1H, H6 $\beta$ ); 2,14 (s, 3H, H18); 2,30 (s, 3H, 4-OAc); 2,61 (m, 1H; H6 $\alpha$ ); 3,22 (m, 1H, OH); 3,61 (s, 1H, OH); 3,66 (m, 1H, OH); 3,89 (d,  $J = 7,1\text{Hz}$ , H3); 4,01 (m, 1H, H14); 4,18 (d,  $J = 8,4\text{Hz}$ , 1H, H20 $\beta$ ); 4,28 (d,  $J = 8,4\text{Hz}$ , 1H, H20 $\alpha$ ); 4,60 (d,  $J = 11,9\text{Hz}$ , 1H, Troc); 4,73 (m, 1H, H13); 4,77 (s, 2H, Troc); 4,83 (d,  $J = 11,9\text{Hz}$ , 1H, Troc); 4,95 (m, 1H, H5); 5,57 (dd,  $J = 7,1\text{Hz}$ , 10,6Hz, 1H, H7); 5,79 (d,  $J = 7,1\text{Hz}$ , 1H, H2); 6,24 (s, 1H, H10); 7,40-7,60 (m, 3H); 8,02 (széles d, 2H).

Az 57-62. példák a jelen találmány szerinti taxánoknak az előző példáknak megfelelően előállított (V) általános képletű  $\beta$ -laktámok és a (III), valamint (IV) általános képletű bakkatinok kapcsolásával történő szintézisét írják le. A kapcsolási reakció a 3. és 4. reakcióvázlaton látható módon, bázis jelenlétében megy végbe. Az 57. példában a C7- és C10-hidroxilcsoportokat védjük, a védőcsoport eltávolítása az 58. példa szerint történik. Az 59. példában a kapcsolást és a védőcsoport eltávolítást is elvégezzük az (Ib) és (Ic) általános képletű taxánok előállítására.

#### 57-62. példa

##### 7,10-DiTroc-10-dezacetil-14-hidroxi-taxol-1,14-karbonát (Ia-diTroc) szintézise

86,9 mg (0,093 mmol) (IIIa) bakkatin és 47,3 mg (0,14 mmol) (Va-a-EE) N-benzoil- $\beta$ -laktám 3,0 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához  $-40^\circ\text{C}$ -on 0,13 ml (1,2 ekvivalens) 0,85 mólos tetrahidrofurános nátrium-hexametil-diszilazid-oldatot (NaHMDS) adunk 30 perc alatt. A reakcióelegy vékonyréteg-kromatográfiás analízise szerint a (IIIa) bakkatin teljesen elreagált. A reakció-elegyet 10 ml telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával megbontjuk, majd 3 x 10 ml dietil-éterrel, azután pedig 10 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, és az egyesített extraktumokat telített vizes nátrium-



rium-klorid-oldattal mossuk, végül vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. A bepárlás után kapott nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:2 térfogatarányú elegyét használjuk, így 95,9 mg 2'-EE-7,10-diTroc-10-dezacetil-14-hidroxi-taxol-1,14-karbo-nátot különítünk el fehér szilárd anyag formájában. Ezt a vegyületet 0,5 n tetrahidrofurános hidrogén-klorid-oldattal szobahőmérsékleten 1 órán át reagáltatjuk. A reakcióelegyet szárítjuk, és szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 2:3 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 65,5 mg (75% összhozam) Ia-diTroc taxánt kapunk fehér szilárd anyagként, amelynek azonosítási adatai a következők: op. 178-180°C;  $[\alpha]_D^{20} = -5,9^\circ$  (c = 0,85, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,30 (s, 6H, H16, H17); 1,89 (s, 3H, H19); 1,92 (s, 3H, H18); 2,08 (m, 1H, H6β); 2,56 (s, 3H, 4-OAc); 2,62 (m, 1H, H6α); 3,81 (d, J = 7,4Hz, 1H, H3); 4,09 (széles s, 1H, 2'-OH); 4,24 (d, J = 8,5Hz, 1H, H20β); 4,31 (d, J = 8,5Hz, 1H, H20α); 4,60 (d, J = 11,9Hz, 1H, Troc); 4,76 (s, 2H, Troc); 4,87-4,94 (m, 4H, Troc, H5, H2', H14); 5,55 (dd, J = 7,1Hz, 10,5Hz, 1H, H7); 5,93 (dd, J = 2,8Hz, 8,9Hz, 1H, H3'); 6,11 (d, J = 7,4Hz, 1H, H2); 6,19 (s, 1H, H10); 6,47 (d, J = 6,2Hz, 1H, H13); 7,21 (d, J = 8,9Hz, 1H, NH); 7,31-7,64 (m, 11H); 7,75 (d, J = 7,4Hz, 2H); 8,12 (d, J = 7,4Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,93; 14,63; 22,29; 22,51; 25,39; 33,07; 41,64; 46,39; 54,92; 56,47; 68,88; 73,87; 74,42; 75,78; 75,88; 77,22; 77,45; 78,29; 79,61; 80,17; 83,59; 88,01; 94,02; 94,07; 126,80; 127,31; 127,73; 128,34; 128,64; 129,07 (2); 130,16; 132,04; 132,46; 133,44; 134,35; 137,53; 139,71; 151,63; 153,06; 153,15; 164,79; 167,69; 171,37; 172,03; 199,33; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3038, 2951, 1820, 1761, 1737, 1667, 1479, 1379, 1250, 1220.

Elemanalízis a C<sub>52</sub>H<sub>49</sub>NCl<sub>6</sub>O<sub>19</sub> összegképlet alapján:

számított: C: 51,85%; H: 4,10%; N: 1,16%;

talált: C: 51,67%; H: 3,86%; N: 1,13%.

### 58. példa

#### 10-Dezacetil-14-hidroxi-taxol-1,14-karbonát (Ia) előállítása

100 mg Ia-diTroc taxánt 40°C-on ecetsavban 200 mg cinkporral kezelünk néhány órán át. A reakcióelegyet üvegszűrőn szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-dikloridban újra oldjuk, és a cinksót szűrőssel eltávolítjuk, így nyers termékhez jutunk. A nyers terméket etil-acetát és hexán 3:1 térfogatarányú elegyből átkristályosítva 48 mg (72%) Ia taxánt kapunk fehér por alakjában:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,21 (s, 3H); 1,78 (s, 3H); 1,85 (m, 1H, H6B); 2,04 (s, 3H); 2,54 (s, 3H, 4-OAc); 2,56 (m, 1H, H6 $\alpha$ ); 3,80 (d, J = 7,6Hz, 1H, H3); 3,93 (d, J = 4,4Hz, 1H, 2'-OH); 4,28 (m, 4H, H20, H $\alpha$ , OH); 4,88 (m, 3H, H5, H14, H2'); 5,16 (s, 1H, H10); 5,93 (m, 1H, H3'); 6,07 (d, J = 7,6Hz, 1H, H2); 6,44 (d, J = 5,8Hz, 1H, H13); 7,23-7,60 (m, 12H); 7,73 (széles d, 2H); 8,14 (széles d, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,10; 14,22; 14,39; 21,11; 22,17; 22,61; 25,57; 36,67; 41,62; 45,97; 54,71; 57,86; 60,47; 69,43; 71,63; 73,82; 73,99; 74,66; 76,18; 77,27; 79,76; 80,43; 84,13; 88,37; 126,79; 127,40; 127,91; 128,28; 128,59; 129,07; 130,22; 131,98; 133,56; 134,25; 135,76; 136,22; 137,67; 151,89; 165,02; 167,67; 171,09; 172,06; 209,76.

### 59. példa

#### 13-[(2R,3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2-hidroxi-3-fenil-propanoil]-10-dezacetil-14-hidroxi-bakkatin-III-1,14-karbonát (Ib) szintézise

100 mg (0,107 mmol) (IIIa) bakkatin és 52 mg (0,155 mmol) (Vb-d-EE) N-t-BOC- $\beta$ -laktám 3,0 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához -30°C-on 0,12 ml (1,1 ekvivalens) 1,0 mólos tetrahidrofurános NaHMDS oldatot adunk 10 perc alatt. A reakcióelegy vékonyréteg-kromatográfiás analízise szerint a (IIIa) bakkatin teljesen elreagált. A reakcióelegyet 100 ml-es főzőpohárban levő 10 ml telített ammónium-klorid-oldatba öntjük a reakció leállítására. Ezután 3 x 10 ml dietil-éterrel és 10 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, az egyesített extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-

-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk, így 170 mg világossárga szilárd anyagot kapunk. A nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 118 mg (88%) (Ic-EE) 13-[(2R,3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2-EEO-3-fenil-propanoil]-10-dezacetil-14-hidroxi-bakkatin-III-1,14-karbonátot különítünk el fehér szilárd anyagként. A terméket közvetlenül használjuk fel az EE és Troc védőcsoportokat egyidejűleg eltávolító reakcióhoz.

157 mg nyers (Ic-EE) taxán vegyületet 2 ml jégecetben szobahőmérsékleten 480 mg cinkkel kezelünk 8 órán át, majd az elegy hőmérsékletét 4 órán át 50°C-on tartjuk. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet 20 ml jéghideg telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. Az oldatot 20 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó fehér szilárd anyagot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk tovább, eluálószerként etil-acetát és hexán 2:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 63 mg [70% összhozam a (IIIa) bakkatinra számítva] (Ic) taxán vegyületet különítünk el, amelynek az azonosítási adatai a következők: op. 190°C (bomlik);  $[\alpha]_D^{20} = -22,83^\circ$  (c = 0,193, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36 (s, 9H, t-Boc); 1,77 (s, 3H, H19); 1,82 (m, 1H, H6β); 1,87 (s, 3H, H18); 2,43 (széles s, 3H, 4-OAc); 2,55 (m, 1H, H6α); 3,69 (széles s, 1H, OH); 3,80 (d, J = 7,5Hz, H3); 4,20-4,30 (m, 3H, H20, H5); 4,69 (s, 1H, OH); 4,75 (d, J = 6,7Hz, H14); 4,92 (d, J = 8,5Hz, 1H, H7); 5,19 (s, 1H, H10); 5,30 (m, 1H, H3'); 5,62 (d, J = 8,6Hz, 1H, H2'); 6,01 (d, J = 7,5Hz, 1H, H2); 6,45 (d, J = 5,9Hz, 1H, H13); 7,51-7,64 (m, 8H); 8,02 (d, J = 7,3Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,97; 14,37; 21,98; 22,52; 25,69; 28,24; 29,68; 36,74; 41,67; 45,94; 57,91; 69,36; 71,65; 74,09; 74,31; 74,82; 76,09; 79,64; 80,58; 83,98; 88,09; 126,61; 128,13; 128,96; 129,93; 134,18; 135,82; 136,52; 138,00; 151,87; 155,70; 164,78; 170,64; 171,89; 209,69; IR (tiszt): 3403, 2931, 1817 (amid), 1734, 1715, 1703, 1242,

1085.

Elemenanalízis a  $C_4H_{51}NO_{16}$  összegképlet alapján:

számított: C: 62,18%; H: 6,05%; N: 1,65%;

talált: C: 61,91%; H: 6,33%; N: 1,61%.

## 60. példa

14-[(2R,3S)-3-(N-benzoil-amino)-2-hidroxi-3-fenil-propa-noil]-10-dezacetil-14-hidroxi-bakkatin III (IIa) szintézise

79,6 mg (0,09 mmol) (IVa) bakkatin és 45,8 mg (0,14 mmol) (Va-a-EE) N-benzoil- $\beta$ -laktám 3,0 ml tetrahydrofuránal készült oldatához  $-40^\circ\text{C}$ -on 0,13 ml (1,2 ekvivalens) 0,85 mólos tetrahydrofurános NaHMDS-oldatot adunk 30 perc alatt. A reakcióelegy vékonyréteg-kromatográfiás analízise szerint a (IIIa) bakkatin teljesen elreagált. A reakcióelegyet 10 ml telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával megbontjuk. Ezután 3 x 10 ml dietil-éterrel, majd 10 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, az egyesített extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:3 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 90,2 mg (82%) (IIa-EE) 14-[(2R,3S)-3-(N-benzoil-amino)-2-EEO-3-fenil-propanoil]-10-dezacetil-14-hidroxi-bakkatin III vegyületet különítünk el fehér szilárd anyag formájában. Ezt a (IIa-EE) védett taxánt  $60^\circ\text{C}$ -on ecetsavban 9 órán át cinkkel kezeljük. A reakcióelegyet üvegszűrőn szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-dikloridban ismét oldjuk, és a cinksót szűrővel eltávolítjuk. Az így kapott nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 3:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 33,7 mg (75%) (IIa) taxánt különítünk el fehér por alakjában, amelynek azonosítási adatai a következők: op.  $198-202^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -13,2^\circ$  ( $c = 0,38$ , MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,17 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,74 (s, 3H, H19); 1,84 (m, 1H, H6 $\beta$ ); 2,14 (s, 3H, H18); 2,17 (s, 3H, 4-OAc); 2,60 (m, 1H, H6 $\alpha$ ); 3,07 (széles s, 1H, 2'-OH); 4,03

(d,  $J = 6,6\text{Hz}$ , 1H, H3); 4,14 (d,  $J = 8,4\text{Hz}$ , 1H, H20); 4,27 (m, 3H, H20, H7, 10-OH); 4,55 (m, 1H, H2'); 4,99 (széles d, 1H, H5); 5,07 (m, 1H, H13); 5,17 (d,  $J = 5,8\text{Hz}$ , 1H); 5,34 (s, 1H, H10); 5,65 (d,  $J = 5,7\text{Hz}$ , 1H, H14); 5,83 (széles d, 2H, H2, H3'); 6,91 (d,  $J = 9,4\text{Hz}$ , 1H, NH); 7,36-7,59 (m, 11H); 7,77 (széles d, 2H); 8,15 (széles d, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,53; 15,32; 20,66; 22,08; 26,03; 29,69; 37,06; 42,85; 46,50; 54,68; 58,00; 71,63; 72,06; 73,60; 75,03; 76,60; 77,12; 78,82; 80,31; 83,98; 127,10; 127,24; 128,25; 128,42; 128,84; 129,04; 130,62; 132,51; 133,59; 135,04; 137,89; 140,68; 166,49; 168,13; 170,86; 172,12; 211,58; IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  3632, 3434, 3026, 3016, 2943, 2838, 1724, 1648. Elemanalízis a  $\text{C}_{45}\text{H}_{49}\text{NO}_{14}$  összegképlet alapján: számított: C: 65,29%; H: 5,97%; N: 1,69%; talált: C: 65,15%; H: 6,01%; N: 1,79%.

Ez a példa magábanfoglalt a 4. reakcióvázlatnak megfelelően egy védőcsoport-eltávolítási lépést a (IIa) taxán előállítására.

#### 61. példa

##### 7,10-DiTroc-14-[(2R,3S)-3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2-hidroxi-3-fenil-propanoil]-10-dezacetil-14-hidroxi-bakkatin III (IIb-diTroc) szintézise

50 mg (0,55 mmol) (IVa) bakkatin 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához  $-40^\circ\text{C}$ -on 10 perc alatt 0,06 ml (0,06 mmol) NaHMDS-oldatot, majd ugyanezen a hőmérsékleten tetrahidrofurános oldat formájában 25 mg (Vb-d-EE) N-t-BOC-B-laktámot adunk, és az elegyet 1 órán át keverjük. A reakciót  $-40^\circ\text{C}$ -on telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítjuk. A szerves réteget elválasztjuk, és a vizes réteget etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes nátrium-karbonáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket szilikagélen oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:3 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 54,2 mg (82%) (IIb-diTroc-EE) 7,10-diTroc-14-[(2R,3S)-3-(terc-

-butoxi-karbonil-amino)-2-EEO-3-fenil-propanoil]-10-dezacetil-14-hidroxi-bakkatin III-t különítünk el fehér szilárd anyagként. Ezt a védett (IIb-diTroc-EE) taxánt szobahőmérsékleten 0,5 n tetrahidrofurános hidrogén-klorid-oldattal kezeljük 1 órán át. A reakcióelegyet vízmentes nátrium-karbonáton szárítjuk és szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:3 térfogatarányú elegyét használjuk. Így 40 mg (81%) (IIb-diTroc) taxánt kapunk fehér por alakjában:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,19 (s, 3H, H17); 1,24 (s, 3H, H16); 1,45 (s, 9H); 1,85 (s, 3H); 2,03 (m, 1H, H6 $\beta$ ); 2,24 (s, 3H, H18); 2,37 (s, 3H, 4-OAc); 2,65 (m, 1H, H6 $\alpha$ ); 3,01 (d, J = 5,7Hz, 1H, OH); 4,01 (d, J = 6,8Hz, 1H, H3); 4,15 (d, J = 8,4Hz, 1H, H20); 4,32 (d, J = 8,4Hz, 1H, H20); 4,36 (d, J = 5,6Hz, 1H, NH); 4,62 (d, J = 11,8Hz, 1H); 4,79 (s, 2H); 4,92 (d, J = 11,8Hz, 1H); 4,95-5,02 (m, 3H, H2', H5, OH); 5,18 (d, J = 9,5Hz, 1H, H13); 5,34 (d, J = 9,5Hz, 1H, H14); 5,63 (dd, J = 7,2Hz, 10,5Hz, 1H, H7); 5,71 (d, J = 5,1Hz, 1H, H3'); 5,84 (d, J = 6,8Hz, 1H, H2); 6,34 (s, 1H, H10); 7,29-7,60 (m, 8H); 8,12 (széles d, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15,33; 22,25; 28,11; 28,17; 28,30; 28,45; 28,50; 33,26; 42,85; 46,82; 55,98; 56,51; 71,88; 73,05; 73,60; 76,22; 76,57; 77,61; 77,67; 77,88; 79,65; 80,01; 81,31; 83,54; 83,60; 94,21; 126,97; 128,29; 128,37; 128,74; 128,92; 130,48; 131,21; 133,67; 138,55; 144,71; 153,07; 153,22; 156,23; 166,22; 171,04; 171,97; 200,88.

Ez a példa csak a (IVa) bakkatin és az EE csoporttal védett (Vb-d)  $\beta$ -laktám 4. reakcióvázlat szerinti kapcsolását mutatja be. Ebben a példában termékként (IIb-diTroc) taxánt kapunk.

## 62. példa

14-[(2R,3S)-3-(terc-Butoxi-karbonil-amino)-2-hidroxi-3-fenil-propanoil]-10-dezacetil-14-hidroxi-bakkatin III

### (IIb) szintézise

108 mg (0,09 mmol) (IIb-diTroc) 2 ml ecetsavval és 3 ml metanollal készült oldatához szobahőmérsékleten 240 mg

aktívált cinket adunk. A hőmérsékletet 60°C-ra emeljük, és az elegyet 2 órán át keverjük. Ezután üvegszűrőn szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-dikloridban ismét oldjuk, és a cinksót szűréssel eltávolítjuk. 116 mg nyers terméket kapunk, amelyet szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítunk, eluálószerként etil-acetát és hexán 4:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Ily módon 48,8 mg (70%) (IIb) taxánt különítünk el fehér por formájában: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,15 (s, 3H); 1,16 (s, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,73 (s, 3H); 1,81 (m, 1H, H6β); 2,13 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,60 (m, 1H, H6α); 3,03 (d, J = 5,7Hz, 1H, OH); 4,02 (d, J = 6,9Hz, 1H, H3); 4,17 (d, J = 8,5Hz, 1H, H20); 4,25-4,34 (m, 4H, H20, H7); 4,83 (d, J = 6,0Hz, 1H); 4,99 (m, 2H, H2', H5); 5,18 (d, J = 9,5Hz, 1H, H13); 5,31 (s, 1H; H10); 5,37 (d, J = 9,5Hz, 1H, H14); 5,67 (d, J = 6,0Hz, 1H, H3'); 5,83 (d, J = 6,9Hz, 1H, H2); 7,31-7,56 (m, 8H); 8,12 (széles d, 2H).

Ez a példa a (IIb-diTroc) vegyületről a védőcsoportnak a 4. reakcióvázlat szerinti eltávolítását szemlélteti, aminek eredményeként (IIb) taxánt kapunk.

A fentebb ismertett eljárások nagyon kifinomult és elegáns módszert írnak le a rák kezelésében szignifikánsan hatásosabb vegyületek előállítására.

Noha a jelen találmány jelenleg legelőnyösebbnek tartott megvalósítási módjait írtuk le, a szakember fel fogja ismerni, hogy a találmányon más és további módosítások végezhetők anélkül, hogy a találmány valódi szellemétől eltávolodnánk, így az ilyen további és más módosítások a csatolt igénypontok által meghatározott körbe tartoznak.

# Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyület, a képletben  
 $R^1$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport;
- $R^2$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil-, heterocikloalkenil-, aril-, vagy heteroarilcsoport; vagy  
 $R^2$  jelentése RO-, RS- vagy RR'-N- általános képletű csoport, amelyekben  
R jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil-, heterocikloalkenil-, aril- vagy heteroarilcsoport;
- R' jelentése hidrogénatom vagy R fentebb megadott jelentésével azonos;
- R és R' gyűrűs szerkezetté kapcsolódhat össze;
- $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy acil- vagy alkil- vagy alkenil- vagy alkinil- vagy helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, vagy helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^4$  jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^5$  jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-,



- alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^6$  jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^5$  és  $R^6$  gyűrűs szerkezetté kapcsolódhat össze;
- $R^7$  jelentése 1-20 szénatomos acilcsoport;
- $R^8$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-védőcsoport.

2. Eljárás (I) általános képletű vegyület előállítására, a képletben

- $R^1$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport;
- $R^2$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil-, heterocikloalkenil-, aril-, vagy heteroarilcsoport; vagy
- $R^2$  jelentése RO-, RS- vagy RR'-N- általános képletű csoport, amelyekben
- R jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil-, heterocikloalkenil-, aril- vagy heteroarilcsoport;
- R' jelentése hidrogénatom vagy R fentebb megadott jelentésével azonos;
- R és R' gyűrűs szerkezetté kapcsolódhat össze;

- $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy acil- vagy alkil- vagy alkenil- vagy alkinil- vagy helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, vagy helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^4$  jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^5$  jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^6$  jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^5$  és  $R^6$  gyűrűs szerkezetté kapcsolódhat össze;
- $R^7$  jelentése 1-20 szénatomos acilcsoport;
- $R^8$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-védőcsoport;
- azzal jellemezve, hogy
- a) egy (III) általános képletű bakkatin vegyületet, a képletben
- $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  vagy  $G_4$  jelentése egymástól függetlenül acil- vagy alkil- vagy alkenil- vagy alkinil- vagy helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, vagy helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védő-

csoportként metoxi-metil-, metoxi-etil-, 1-etoxi-etil-, benzil-oxi-metil-, ( $\beta$ -trimetil-szilil-etoxi)-metil-, tetrahidropiranyl-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-metil-, trimetil-szilil-, trietil-szilil-, tripropil-szilil-, dimetil-etil-szilil-, dimetil-terc-butyl-szilil-, dietil-metil-szilil-, dimetil-fenil-szilil- vagy difenil-metil-szilil-csoport;

a fenti acilcsoport acetil-, klór-acetil-, diklór-acetil-, triklór-acetil- vagy trifluor-acetil-, propanoil-, butanoil-, pentanoil-, hexanoil-, heptanoil-, ciklohexánkarbonil-, oktanoil-, nonanoil-, dekanoil-, undekanoil-, dodekanoil-, benzoil-, fenil-acetil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil- vagy butoxi-karbonil-csoport;

$G_3$  és  $G_4$  gyűrűs szerkezetté kapcsolódhat össze;

$R^7$  jelentése a fenti;

bázis jelenlétében egy (V) általános képletű  $\beta$ -laktámmal kapcsolunk, a képletben

G jelentése hidroxil-védőcsoportként metoxi-metil-, metoxi-etil-, 1-etoxi-etil-, benzil-oxi-metil-, ( $\beta$ -trimetil-szilil-etoxi)-metil-, tetrahidropiranyl-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-metil-, trimetil-szilil-, trietil-szilil-, tripropil-szilil-, dimetil-etil-szilil-, dimetil-terc-butyl-szilil-, dietil-metil-szilil-, dimetil-fenil-szilil-, difenil-metil-szilil-, acetil-, klór-acetil-, diklór-acetil-, triklór-acetil- vagy trifluor-acetil-csoport; és

$R^1$  és  $R^2$  jelentése a fenti; és

b) a fenti hidroxil-védőcsoportokat eltávolítjuk,

ahol a bázis nátrium-hexametil-diszilazid, kálium-

hexametil-diszilazid, lítium-hexametil-diszilazid, nátrium-diizopropil-amid, kálium-diizopropil-amid, lítium-diizopropil-amid, nátrium-hidrid, kálium-hidrid, lítium-hidrid, kalcium-hidrid, magnézium-hidrid, fenil-lítium, metil-lítium vagy butil-lítium.

3. (II) általános képletű vegyület, a képletben
- $R^1$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport;
- $R^2$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil-, heterocikloalkenil-, aril-, vagy heteroarilcsoport; vagy
- $R^2$  jelentése RO-, RS- vagy RR'-N- általános képletű csoport, amelyekben
- R jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil-, heterocikloalkenil-, aril- vagy heteroarilcsoport;
- R' jelentése hidrogénatom vagy R fentebb megadott jelentésével azonos;
- R és R' gyűrűs szerkezetté kapcsolódhat össze;
- $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy acil- vagy alkil- vagy alkenil- vagy alkinil- vagy helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, vagy helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^4$  jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen

- vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^6$  jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;
- $R^7$  jelentése 1-20 szénatomos acilcsoport;
- $R^8$  jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-védőcsoport.

4. Eljárás (II) általános képletű vegyület előállítása, a képletben

- $R^1$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport;
- $R^2$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes- vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil-, heterocikloalkenil-, aril-, vagy heteroarilcsoport; vagy
- $R^2$  jelentése  $RO-$ ,  $RS-$  vagy  $RR'N-$  általános képletű csoport, amelyekben
- $R$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil-, heterocikloalkenil-, aril- vagy heteroarilcsoport;
- $R'$  jelentése hidrogénatom vagy  $R$  fentebb megadott jelentésével azonos;
- $R$  és  $R'$  gyűrűs szerkezetté kapcsolódhat össze;
- $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy acil- vagy alkil- vagy alkenil- vagy alkinil- vagy helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, vagy helyette-

sítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;

R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport, vagy hidroxil-védőcsoport;

R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport vagy alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport;

R<sup>7</sup> jelentése 1-20 szénatomos acilcsoport;

R<sup>8</sup> jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-védőcsoport;

azzal jellemezve, hogy

a) egy (IV) általános képletű bakkatint, a képletben

G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> vagy G<sub>4</sub> jelentése egymástól függetlenül acil- vagy alkil- vagy alkenil- vagy alkinil- vagy helyettesítetlen vagy helyettesített cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkenil- vagy heterocikloalkenilcsoport, vagy helyettesítetlen vagy helyettesített aril- vagy heteroarilcsoport vagy hidroxil-védőcsoportként metoxi-metil-, metoxi-etil-, 1-etoxi-etil-, benzil-oxi-metil-, (β-trimetil-szilil-etoxi)-metil-, tetrahidropiranyl-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-metil-, trimetil-szilil-, trietil-szilil-, tripropil-szilil-, dimetil-etil-szilil-, dimetil-terc-butyl-szilil-, dietil-metil-szilil-, dimetil-fenil-szilil- vagy difenil-metil-szilil-csoport; a fenti acilcsoport acetil-, klór-acetil-,

diklór-acetil-, triklór-acetil- vagy trifluor-acetil-, propanoil-, butanoil-, pentanoil-, hexanoil-, heptanoil-, ciklohexánkarbonil-, oktanoil-, nonanoil-, dekanoil-, undekanoil-, dodekanoil-, benzoil-, fenil-acetil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil- vagy butoxi-karbonil-csoport;

$R^7$  jelentése a fenti;

bázis jelenlétében egy (V) általános képletű  $\beta$ -laktámmal kapcsolunk, a képletben

G jelentése hidroxil-védőcsoportként metoxi-metil-, metoxi-etil-, 1-etoxi-etil-, benzil-oxi-metil-, ( $\beta$ -trimetil-szilil-etoxi)-metil-, tetrahidropiranyl-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-metil-, trimetil-szilil-, trietil-szilil-, tripropil-szilil-, dimetil-etil-szilil-, dimetil-terc-butyl-szilil-, dietil-metil-szilil-, dimetil-fenil-szilil-, difenil-metil-szilil-, acetil-, klór-acetil-, diklór-acetil-, triklór-acetil- vagy trifluor-acetil-csoport; és

$R^1$  és  $R^2$  jelentése a fenti; és

b) a fenti hidroxil-védőcsoportokat eltávolítjuk,

ahol a bázis nátrium-hexametil-diszilazid, kálium-hexametil-diszilazid, lítium-hexametil-diszilazid, nátrium-diizopropil-amid, kálium-diizopropil-amid, lítium-diizopropil-amid, nátrium-hidrid, kálium-hidrid, lítium-hidrid, kalcium-hidrid, magnézium-hidrid, fenil-lítium, metil-lítium vagy butil-lítium.

5. Az 1., 2., 3. vagy 4. igénypont szerinti találmány, ahol

$R^1$ ,  $R^2$  és R jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 2-10 szénatomos alkenilcsoport vagy egyenes vagy elágazó láncú 2-10 szénatomos alkinilcsoport, 3-10 szénatomos cik-

loalkilcsoport, 3-10 szénatomos heterocikloalkilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkenilcsoport, 3-10 szénatomos heterocikloalkenilcsoport, 6-20 szénatomos policikloalkilcsoport, 6-20 szénatomos arilcsoport, 3-15 szénatomos hetroarilcsoport; vagy

$R^2$  jelentése RO-, RS- vagy RR',N- általános képletű csoport, amelyekben

R jelentése a fenti;

R' jelentése hidrogénatom vagy R fentebb megadott jelentésével azonos;

R és R' gyűrűs szerkezetté kapcsolódhat össze, amely 2-10 szénatomos;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és  $R^6$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-20 szénatomos acilcsoport vagy R fentebb megadott jelentésével azonos, vagy hidroxil-védőcsoport;

amelyben  $R^1$ ,  $R^2$  és R mindegyike legalább egy halogénatommal, hidroxil-, amino-, merkaptó-, ciano-, karboxilcsoporttal; alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkoxi-karbonil-csoporttal, amelyekben az alkilrész 1-15 szénatomos; aril-oxi-, aril-tio-, aril-oxi-karbonil-csoporttal, amelyekben az arilrész 6-20 szénatomos; vagy heteroaril-tio-, heteroaril-oxi-karbonil-csoporttal helyettesített, amelyekben a heteroarilrész 3-15 szénatomos.

6. Az 1., 2., 3. vagy 4. igénypont szerinti találmány, ahol

$R^1$  jelentése alkilcsoportként metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, hexil-, izohexil-, heptil-, izoheptil-, oktil-, izooktil-, ciklohexil-metil-, ciklohexil-etil-, benzil-, fenil-etil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklo-oktil- vagy adamantilcsoport, vagy alkenilcsoportként vinil-, allil-, izobutenil-, krotil-, 2-fenil-etenil-, 2-furil-etenil-, 2-pirrolil-etenil-, 2-piridil-etenil-,



2-tienil-etil-csoport vagy helyettesített vagy helyettesítetlen alkinilcsoportként etinil- vagy propargil-csoport, vagy arilcsoportként fenil-, tolil-, 4-metoxi-fenil-, 3,4-dimetoxi-fenil-, 4-fluor-fenil-, 4-(trifluor-metil)-fenil-, 4-klór-fenil- vagy naftilcsoport; vagy heteroarilcsoportként furil-, pirrolil- vagy piridilcsoport, vagy cikloalkenilcsoportként ciklopentenil-, ciklohexenil- vagy cikloheptenilcsoport, vagy heterocikloalkilcsoportként oxiranil-, pirrolidinil-, piperidinil-, tetrahydrofural- vagy tetrahydropyranilcsoport, vagy heterocikloalkenilcsoportként dihydrofural-, dihydropyrryl-, dihydropyranil- vagy dihydropyridilcsoport;

$R^2$  jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített alkyl-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heteroarilcsoportként fenil-, tolil-, 4-fluor-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-metoxi-fenil-, bifenil-, 1-naftil-, 2-naftil-, izopropil-, izobutil-, neopentil-, hexil-, heptil-, ciklohexil-, ciklohexil-metil-, benzil-, fenil-etil-, fenil-etenil-, krotil-, allyl-, vinyl-, propargil-, piridinil-, furil-, tienil-, pirrolidinil- vagy piperidinilcsoport; vagy

$R^2$  jelentése RO-, RS- vagy RR'- általános képletű csoport, amelyekben

R jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített alkyl-csoportként metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butyl-, pentil-, izopentil-, neopentil-, hexil-, izohexil-, heptil-, izoheptil-, oktil-, izooktil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil- vagy adamantil-csoport, vagy alkenilcsoportként vinyl- vagy allyl-csoport, vagy arilcsoportként fenil- vagy naftil-csoport, vagy heteroarilcsoportként furil-, pirrolil- vagy piridilcsoport, vagy cikloalkenilcsoportként ciklopentenil-, ciklohexenil- vagy cikloheptenilcsoport, vagy heterocikloalkilcsoportként oxiranil-, tetrahydrofural-, pirrolidinil-, piperidinil- vagy tetrahydropyranilcsoport, vagy heterocikloalkenilcsoportként

dihidrofuril-, dihidropirrolil-, dihidropiranyl-,  
dihidropiridilcsoport;

R' jelentése hidrogénatom vagy R fentebb megadott jelen-  
tésével azonos;

gyűrűs RR'N- általános képletű csoportként aziridino-,  
azetidino-, pirrolidino-, piperidino- vagy  
morfolinocsoport;

R<sup>8</sup> fenti hidroxil-védőcsoportja metoxi-metil-, metoxi-etil-,  
1-etoxi-etil-, benzil-oxi-metil-, [ $\beta$ -(trimetil-  
-szilil)-etoxi]-metil-, tetrahidropiranyl-, 2,2,2-  
-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-,  
terc-butoxi-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbo-  
nil-, 2,2,2-triklór-etoxi-metil-, trimetil-  
-szilil-, trietil-szilil-, tripropil-szilil-,  
dimetil-etil-szilil-, dimetil-(terc-butil)-szilil-,  
dietil-metil-szilil-, dimetil-fenil-szilil- vagy  
difenil-metil-szilil-csoport;

a fenti acilcsoport acetil-, klór-acetil-, diklór-acetil-,  
triklór-acetil- vagy trifluor-acetil-, propanoil-,  
butanoil-, pentanoil-, hexanoil-, heptanoil-,  
ciklohexánkarbonil-, oktanoil-, nonanoil-, deka-  
noil-, undekanoil-, dodekanoil-, benzoil-, fenil-  
-acetil-, naftalin-karbonil-, indolacetil-, metoxi-  
-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil- vagy  
butoxi-karbonil-csoport; és

R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> a taxánváz két oxigénatomjával gyűrűs szerkezetet  
képez, ahol a gyűrűs szerkezet karbonát, metil-  
-acetál, etil-acetál, propil-acetál, butil-acetál,  
fenil-acetál, dimetil-ketál, dietil-ketál, dipro-  
pil-ketál vagy dibutil-ketál.

7. Az 1., 2., 3. vagy 4. igénypont szerinti találmány,  
ahol

R<sup>1</sup> jelentése fenil-, tolil-, 4-metoxi-fenil-, 3,4-dimetoxi-  
-fenil-, 4-fluor-fenil-, 4-(trifluor-metil)-fenil-, 4-  
-hidroxif-fenil-, 1-naftil-, 2-naftil-, piridil-, furil-,  
tienil-, pirrolil-, N-metil-pirrolil-, 2-fenil-etenil-,

2-furil-etenil-, 2-piridil-etenil-, 2-tienil-etenil-, 2-fenil-etil-, 2-ciklohexil-etil-, ciklohexil-metil-, propil-, izopropil-, izobutil-, terc-butil-, izobutenil-, krotil- vagy ciklohexilcsoport;

$R^2$  jelentése fenil-, tolil-, 4-fluor-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-metoxi-fenil-, bifenil-, 1-naftil-, 2-naftil-, izopropil-, izobutil-, neopentil-, hexil-, heptil-, ciklohexil-, ciklohexil-metil-, benzil-, fenil-etil- vagy fenil-etenil-csoport; vagy

$R^2$  jelentése RO- általános képletű csoport, amelyben R jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, hexil-, izohexil-, ciklohexil-, fenil-, benzil- vagy 9-fluorenil-metil-csoport; vagy

$R^2$  jelentése RR'N-általános képletű csoportként metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, izopropil-amino-, butil-amino-, izobutil-amino-, terc-butil-amino-, neopentil-amino-, ciklohexil-amino-, fenil-amino- vagy benzil-amino-, dimetil-amino-, dietil-amino-, dipropil-amino-, dibutil-amino- dipentil-amino-, dihexil-amino-, diciklohexil-amino-, metil-terc-butil-amino-, ciklohexil-metil-amino-, metil-fenil-amino-, pirrolidino-, piperidino- vagy morfolinocsoport;

$R^3$  és  $R^4$  jelentése hidrogénatom, acetyl-, klór-acetyl-, diklór-acetyl-, triklór-acetyl- vagy trifluor-acetyl-, benzoil-, fenil-acetyl-, propanoil-, ciklopropánkarbonil-, akrilol- vagy krotil-, cinnamoil-, allil-, benzil-, metoxi-metil-, metoxi-etyl-, 1-etoxi-etyl-, tetrahidropiranil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbonil-, trimetil-szilil-, trietyl-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil-csoport;

$R^5$  jelentése hidrogénatom, acetyl-, klór-acetyl-, allil-, benzil-, akrilol-, krotil- vagy cinnamoilcsoport és

$R^6$  jelentése hidrogénatom;

amikor  $R^5$  és  $R^6$  gyűrűs szerkezetté kapcsolódik össze, jelen-

tése karbonil-, propilidén-, butilidén-, pentilidén-, fenil-metilidén-, dimetil-metilidén-, dietil-metilidén-, dipropil-metilidén-, dibutil-metilidén-, metoxi-metilidén-, etoxi-metilidén-, metilén-, etilén- vagy propilén-csoport;

$R^7$  jelentése benzoil- vagy ciklohexánkarbonilcsoport;

$R^8$  jelentése hidrogénatom, 1-etoxi-etil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, trimetil-szilil-, trietil-szilil- vagy terc-butil-dimetil-szilil-csoport,

$G_1$  és  $G_2$  jelentése acetil-, klór-acetil-, diklór-acetil-, triklór-acetil- vagy trifluor-acetil-, benzoil-, fenil-acetil-, akrilol- vagy krotol-, cinnamol-, allil-, benzil-, metoxi-metil-, metoxi-etil-, 1-etoxi-etil-, tetrahidropiranol-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbonil-, trimetil-szilil-, trietil-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil-csoport;

$G_3$  jelentése acetil-, klór-acetil-, allil-, benzil-, akrilol-, krotol- vagy cinnamolcsoport és

$G_4$  jelentése hidrogénatom; vagy

$G_3$  és  $G_4$  gyűrűs szerkezetté kapcsolódik össze, és az összekapcsolódott  $G_3$ - $G_4$  jelentése karbonil-, propilidén-, butilidén-, pentilidén-, fenil-metilidén-, dimetil-metilidén-, dietil-metilidén-, dipropil-metilidén-, dibutil-metilidén-, metoxi-metilidén-, etoxi-metilidén-, metilén-, etilén- vagy propilén-csoport;

$G$  jelentése 1-etoxi-etil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, trimetil-szilil-, trietil-szilil- vagy terc-butil-dimetil-szilil-csoport.

8. Az 1., 2., 3. vagy 4. igénypont szerinti találmány, ahol

$R^1$  jelentése fenil-, 4-metoxi-fenil-, 3,4-dimetoxi-fenil-, 4-fluor-metil-, 4-(trifluor-metil)-fenil-, furil-, 2-

fenil-etenil-, 2-fenil-etil-, 2-ciklohexil-etil-, 2-furil-etenil-, 2-fenil-etil-, 2-ciklohexil-etil-, ciklohexil-metil-, ciklohexil-, izobutil-, izobutenil- vagy krotilcsoport;

$R^2$  jelentése fenil-, tolil-, 4-metoxi-fenil-, bifenil-, 1-naftil-, 2-naftil-, izobutil-, pentil-, neopentil-, hexil-, ciklohexil-, ciklohexil-metil-, benzil-, fenil-etil- vagy fenil-etenil-csoport, vagy

$R^2$  jelentése RO- általános képletű csoport, amelyben R jelentése metil-, etil-, butil-, terc-butil-, ciklohexil-, fenil- vagy benzilcsoport; vagy

$R^2$  jelentése  $RR'N$ - általános képletű csoportként etil-amino-, terc-butil-amino-, fenil-amino-, benzil-amino-, dimetil-amino- vagy morfolinocsoport;

$R^3$  jelentése hidrogénatom, trietil-szilil- vagy 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport;

$R^4$  jelentése hidrogénatom, acetyl-, propanoil-, ciklopropán-karbonil- vagy 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport;

$R^5$  jelentése hidrogénatom;

$R^6$  jelentése hidrogénatom;

$R^7$  jelentése benzoil- vagy ciklohexánkarbonilcsoport;

$R^8$  jelentése hidrogénatom, 1-etoxi-etil-csoport,

$G_1$  jelentése trietil-szilil- vagy 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport;

$G_2$  jelentése acetyl-csoport vagy 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport;

$G_3$  jelentése acetyl-csoport;

$G_4$  jelentése hidrogénatom; vagy

$G_3$  és  $G_4$  karbonátcsoporttá kapcsolódik össze;

G jelentése 1-etoxi-etil-, trietil-szilil- vagy terc-butil-dimetil-szilil-csoport;

a bázis nátrium-hexametil-diszilazid, kálium-hexametil-diszilazid, lítium-hexametil-diszilazid, nátrium-diizopropil-amid, kálium-diizopropil-amid, lítium-diizopropil-amid, nátrium-hidrid, kálium-hidrid, lítium-hidrid, fenil-lítium, metil-lítium- vagy butil-lítium.

9. Az 1., 2., 3. vagy 4. igénypont szerinti találmány, ahol

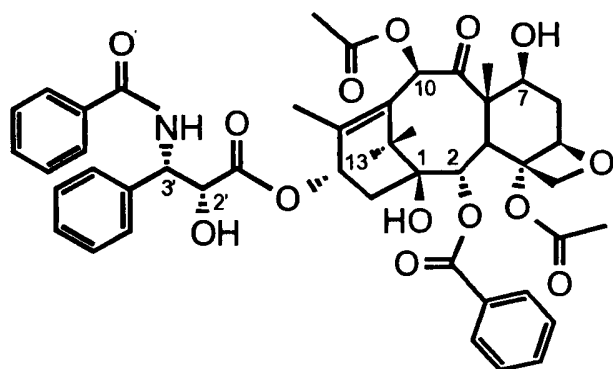
- R<sup>1</sup> jelentése fenil-, izobutil-, izobutenil- vagy krotil-csoport;
  - R<sup>2</sup> jelentése fenil- vagy terc-butoxi-csoport;
  - R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, trietil-szilil- vagy 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport;
  - R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom, acetyl-, propanoil-, ciklopropán-karbonil- vagy 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport;
  - R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom;
  - R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom;
  - R<sup>7</sup> jelentése benzoilcsoport;
  - R<sup>8</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1-etoxi-etyl-csoport,
  - G<sub>1</sub> jelentése trietil-szilil- vagy 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport;
  - G<sub>2</sub> jelentése acetyl- vagy 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport;
  - G<sub>3</sub> jelentése acetyl-csoport;
  - G<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom; vagy
  - G<sub>3</sub> és G<sub>4</sub> karbonátcsoporttá kapcsolódik össze;
  - G jelentése 1-etoxi-etyl-csoport;
- a bázis hexametyl-diszilazid, kálium-hexametyl-diszilazid, lítium-hexametyl-diszilazid vagy lítium-diizopropil-amid.

10. Antineoplasztikus hatású gyógyászati készítmény, amely 1. vagy 3. igénypont szerinti vegyületet és fiziológiásan elfogadható hordozót tartalmaz.

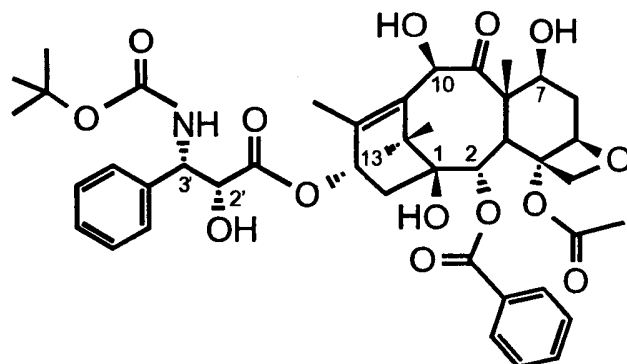
11. Eljárás méhrákos, mellrákos, nem-kissejtes tüdőrákos vagy vastagbélrákos daganatok kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy betegnek az 1. vagy 3. igénypont szerinti vegyület daganat ellen hatásos mennyiségét adagoljuk.

A meghatalmazott

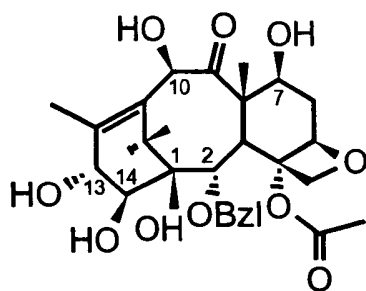
GODOLLE, KÉKES, MÉSZÁROS & SZABÓ  
Szabadalmi és Védjegy Iroda  
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/b  
Mészáros Enikő  
szabadalmi ügyvivő



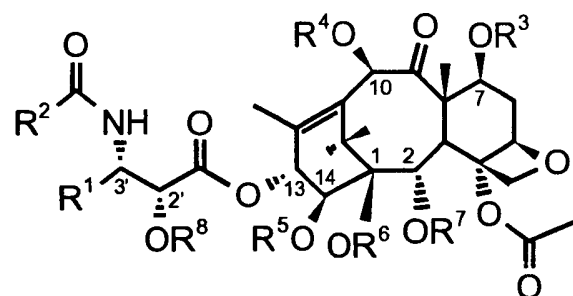
(A)



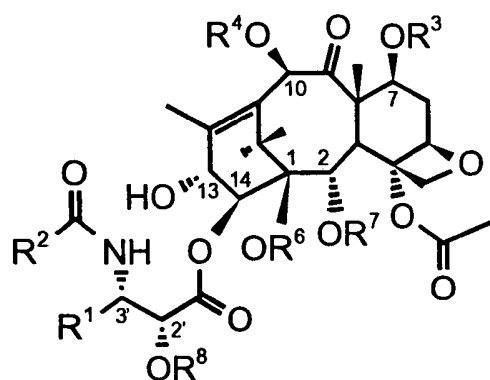
(B)



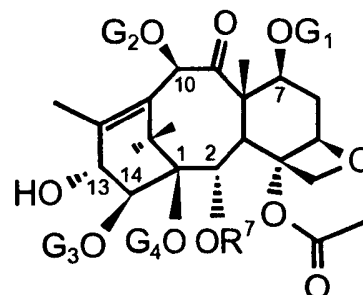
(C)



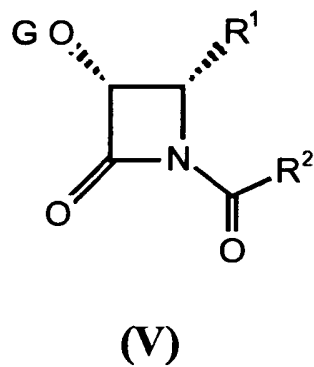
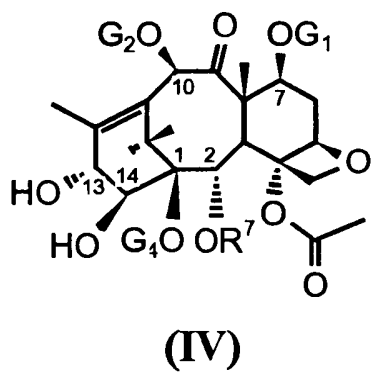
(I)



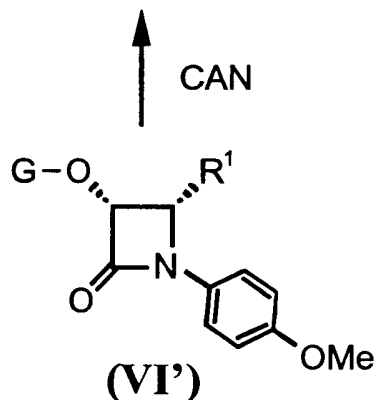
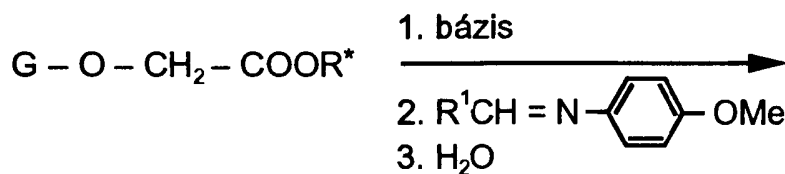
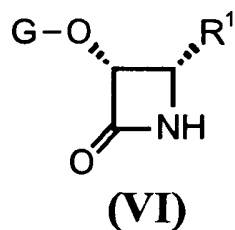
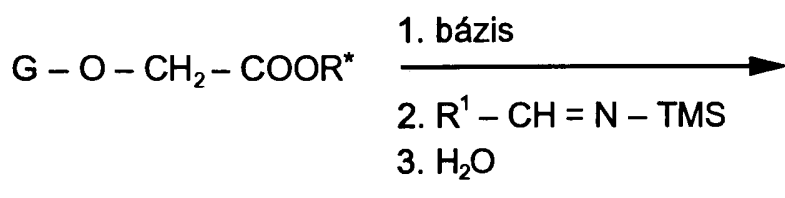
(II)



(III)



# 1. reakcióvázlat



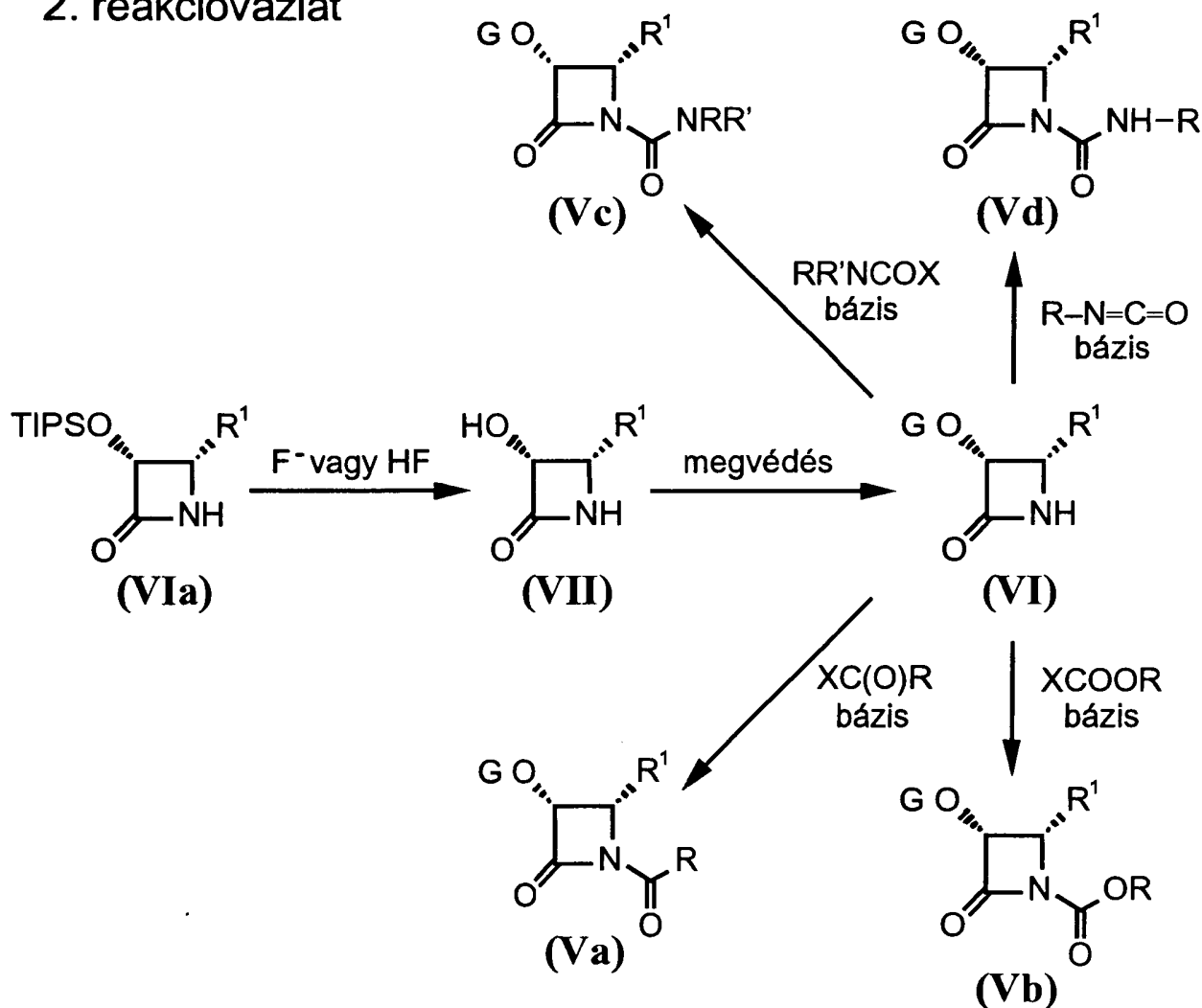


2042/95

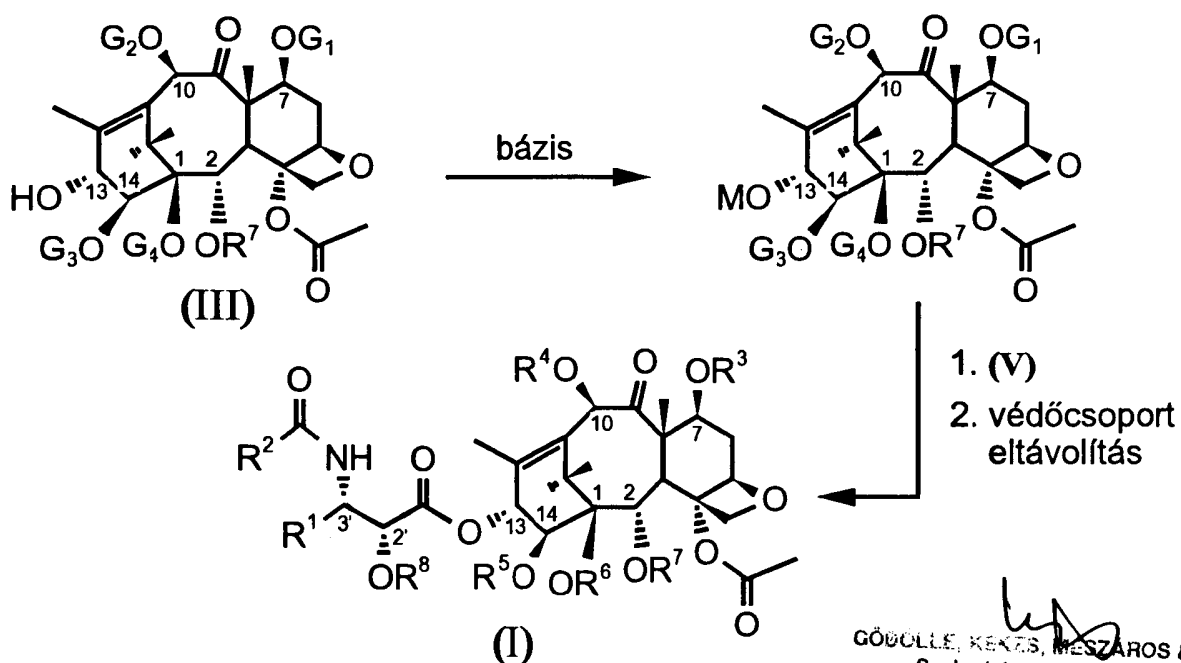
KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

4/3

## 2. reakcióvázlat



## 3. reakcióvázlat



GÖBÖLLE, KÉNTS, Mészáros & SZABÓ  
Szabadalmi és Védjegy Iroda  
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/b  
Mészáros Enikő  
szabadalmi ügyvivő

## 4. reakcióvázlat

