



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 694 33 355 T2** 2004.05.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 689 436 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 33 355.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US94/03053**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **94 910 982.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 94/021250**

(86) PCT-Anmeldetag: **21.03.1994**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **29.09.1994**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.01.1996**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **26.11.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.05.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/335**

**C07D 305/14, C07D 205/08, C07D 205/085,  
C07D 407/12, C07D 409/12, A61P 35/02**

(30) Unionspriorität:

<b>34852</b>	<b>22.03.1993</b>	<b>US</b>
<b>94717</b>	<b>20.07.1993</b>	<b>US</b>

(73) Patentinhaber:

**Florida State University, Tallahassee, Fla., US**

(74) Vertreter:

**Fechner, J., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 53773  
Hennef**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,  
MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**HOLTON, Robert,A., Tallahassee, US;  
NADIZADEH, Hossain, Tallahassee, US; CHAI,  
Ki-byung, Tallahassee, US; RENGAN, Kasthuri,  
Tallahassee, US; SUZUKI, Yukio, Tallahassee, US;  
TAO, Chunlin, Tallahassee, US; IDMOUMAZ,  
Hamid, Tallahassee, US**

(54) Bezeichnung: **TAXANE OHNE DIE C-9 OXO GRUPPE UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

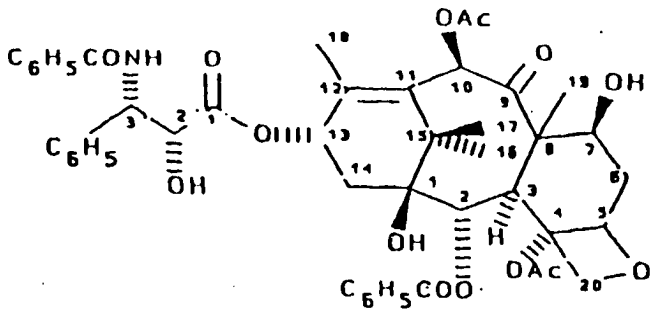
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

## Hintergrund der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung ist auf neue Taxane gerichtet, die als antileukämie- und Antitumormittel brauchbar sind.

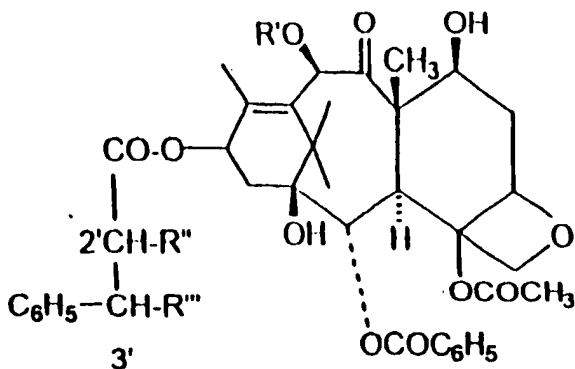
[0002] Die Taxanfamilie der Terpene, von der Taxol ein Mitglied ist, hat beträchtliches Interesse in der biologischen und chemischen Technik auf sich gezogen. Taxol ist ein aussichtsreiches Krebs-Chemotherapeutikum mit einem breiten Spektrum antileukämischer und tumorhemmender Aktivität. Taxol hat eine 2'R,3'S-Konfiguration und die folgende Strukturformel:



(1)

worin Ac Acetyl ist. Wegen dieser vielversprechenden Aktivität wird Taxol gegenwärtig in Frankreich und in den Vereinigten Staaten klinischen Untersuchungen unterzogen.

[0003] Colin et al. berichteten in US Patent-Nr. 4,814,470, dass Taxolderivate mit der unten angegebenen Strukturformel (2) eine bedeutend höhere Aktivität als Taxol (1) haben.

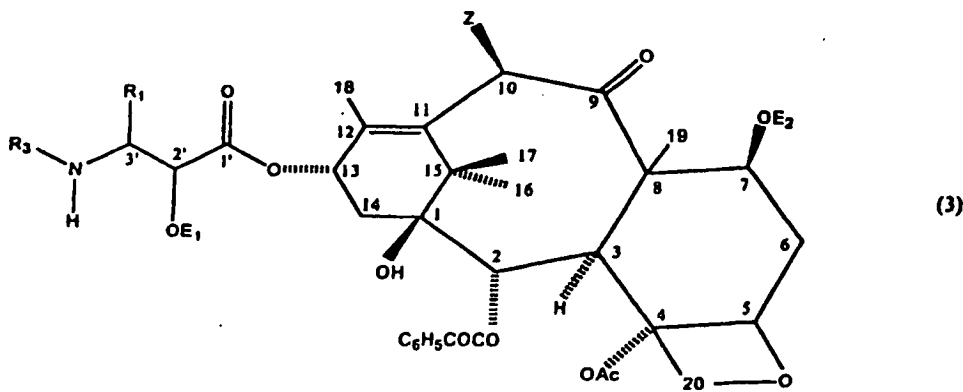
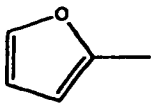


(2)

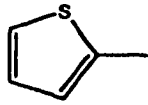
worin R' Wasserstoff oder Acetyl darstellt und eins von R'' und R''' Hydroxy darstellt und das andere tert.-Butoxycarbonylamino und ihre stereoisomeren Formen darstellt sowie deren Gemische. Die Verbindung der Formel (2), in der R' Wasserstoff ist, R'' Hydroxy ist und R''' tert.-Butoxycarbonylamino mit der 2'R,3'S-Konfiguration ist, wird gewöhnlich als Taxotere bezeichnet.

[0004] Obgleich Taxol und Taxotere aussichtsreiche chemotherapeutisch Mittel sind, sind sie nicht universell wirksam. Demgemäß verbleibt ein Bedarf an zusätzlichen chemotherapeutischen Mitteln.

[0005] Die europäische veröffentlichte Patentbeschreibung Nr. 0 534 708 A, die zu wenigstens einem Teil des hier beanspruchten Gegenstands Stand der Technik ist, beschreibt Verbindungen der allgemeinen Formel

R<sub>1</sub>

oder



ist,

Z -OT<sub>1</sub> ist,T<sub>1</sub> Wasserstoff, Hydroxyl-Schutzgruppe oder -COT<sub>2</sub> ist,T<sub>2</sub> H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder monocyclisches Aryl ist,R<sub>3</sub> Benzoyl, substituiertes Benzoyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl ist,

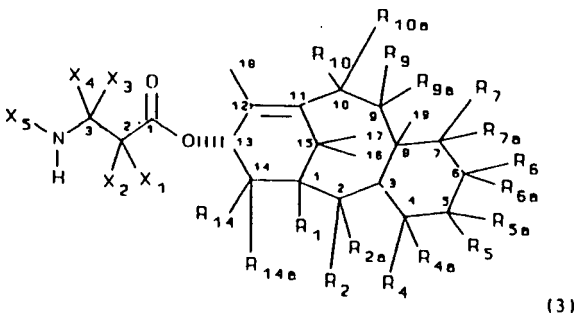
Ac Acetyl ist und

E<sub>1</sub> und E<sub>2</sub> unabhängig unter Wasserstoff und funktionellen Gruppen ausgewählt sind, welche die Wasserlöslichkeit des Taxanderivats erhöhen.

## ABRISS DER ERFINDUNG

[0006] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Schaffung neuer Taxanderivate, die wertvolle Anti-leukämie- und Antitumormittel sind.

[0007] Die vorliegende Erfindung ist daher auf Taxanderivate mit einer C13-Seitenkette gerichtet, die einen Alkoxy-, Alkenoxy- oder Aryloxy-Substituenten enthält, sich aber von Taxotere in wenigstens einem Substituenten unterscheidet. Diese Taxanderivate haben einen tricyclischen oder tetracyclischen Kern und entsprechen der Formel



(3)

worin

X<sub>1</sub> -OX<sub>6</sub>, -SX<sub>7</sub> oder -NX<sub>8</sub>X<sub>9</sub> ist,X<sub>2</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Heteroaryl ist,X<sub>3</sub> und X<sub>4</sub> unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder Heteroaryl sind,X<sub>5</sub> -COOX<sub>10</sub> ist,X<sub>6</sub> Wasserstoff ist,X<sub>7</sub> Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl oder Sulfhydryl-Schutzgruppe ist,X<sub>8</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl oder heterosubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Heteroaryl ist,X<sub>9</sub> eine Amino-Schutzgruppe ist,X<sub>10</sub> t-Butyl ist,R<sub>1</sub> Wasserstoff, Hydroxy, geschütztes Hydroxy ist oder zusammen mit R<sub>14</sub> ein Carbonat bildet,R<sub>2</sub> Wasserstoff, Hydroxy, -OCOR<sub>31</sub> ist oder zusammen mit R<sub>2a</sub> ein Oxo bildet,

- R<sub>2a</sub> Wasserstoff ist oder zusammen mit R<sub>2</sub> ein Oxo bildet,  
 R<sub>4</sub> Wasserstoff ist, zusammen mit R<sub>4a</sub> ein Oxo, Oxiran oder Methylen bildet oder zusammen mit R<sub>5a</sub> und den Kohlenstoffatomen, an denen sie hängen, einen Oxetanring bildet,  
 R<sub>4a</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, Cyano, Hydroxy, -OCOR<sub>30</sub> ist oder zusammen mit R<sub>4</sub> ein Oxo, Oxiran oder Methylen bildet,  
 R<sub>5</sub> Wasserstoff ist oder zusammen mit R<sub>5a</sub> ein Oxo bildet  
 R<sub>5a</sub> Wasserstoff, Hydroxy, Acyloxy ist, zusammen mit R<sub>5</sub> ein Oxo bildet oder zusammen mit R<sub>4</sub> und den Kohlenstoffatomen, an denen sie hängen, einen Oxetanring bildet,  
 R<sub>6</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl oder Hydroxy ist oder zusammen mit R<sub>6a</sub> ein Oxo bildet,  
 R<sub>6a</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Heteroaryl, Hydroxy ist oder zusammen mit R<sub>6</sub> ein Oxo bildet,  
 R<sub>7</sub> Wasserstoff ist oder zusammen mit R<sub>7a</sub> ein Oxo bildet,  
 R<sub>7a</sub> Hydroxy ist oder zusammen mit R<sub>7</sub> ein Oxo bildet,  
 R<sub>9</sub> Wasserstoff ist,  
 R<sub>9a</sub> Wasserstoff, Hydroxy oder Acyloxy ist,  
 R<sub>10</sub> Wasserstoff ist oder zusammen mit R<sub>10a</sub> ein Oxo bildet,  
 R<sub>10a</sub> Wasserstoff, -OCOR<sub>29</sub> oder Hydroxy ist oder zusammen mit R<sub>10</sub> ein Oxo bildet,  
 R<sub>14</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy ist oder zusammen mit R<sub>1</sub> ein Carbonat bildet,  
 R<sub>14a</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Heteroaryl ist und  
 R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub> und R<sub>31</sub> unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, monocyclisches Aryl oder monocyclisches Heteroaryl sind.  
 [0008] Andere Ziele und Merkmale der Erfindung werden weiter unten zum Teil offensichtlich und zum Teil ausgeführt.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

- [0009] Nach dem hier gewählten Gebrauch bedeutet „Ar“ Aryl, „Ph“ bedeutet Phenyl; „Ac“ bedeutet Acetyl; „Et“ bedeutet Ethyl; „R“ bedeutet Alkyl, wenn nichts anderes definiert ist; „Bu“ bedeutet Butyl; „Pr“ bedeutet Propyl; „TES“ bedeutet Triethylsilyl; „TMS“ bedeutet Trimethylsilyl; „TPAP“ bedeutet Tetrapropylammoniumper-ruthenat; „DMAP“ bedeutet p-Dimethylaminopyridin; „DMF“ bedeutet Dimethylformamid; „LDA“ bedeutet Lithiumdiisopropylamid; „LHMDS“ bedeutet Lithiumhexamethyldisilazid; „LAN“ bedeutet Lithiumaluminiumhydrid; „Red-Al“ bedeutet Natrium bis(2-Methoxyethoxy)aluminiumhydrid; „AIBN“ bedeutet azo-(bis)-Isobutyronitril; „10-DAB“ bedeutet 10-Desacetylbaicatin III; „FRR“ bedeutet 2-Chlor-1,1,2-trifluoräthylamin; „geschütztes Hydroxy“ bedeutet -OR, worin R eine Hydroxy-Schutzgruppe ist; „Sulphydryl-Schutzgruppe“ umfasst, ist jedoch nicht beschränkt auf Hemithioacetale, wie 1-Ethoxyethyl und Methoxymethyl, Thioester oder Thiocarbonate; „Amin-Schutzgruppe“ umfasst, ist aber nicht beschränkt auf Carbamate, z. B. 2,2,2-Trichlorethylcarbamate oder tert.-Butylcarbamate; und „Hydroxy-Schutzgruppe“ umfasst, ist aber nicht beschränkt auf Ether, wie Methyl-, t-Butyl-, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, p-Nitrobenzyl-, Allyl-, Trityl-, Methoxymethyl-, 2-Methoxypropyl-, Methoxyethoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrothiopyranyl- und Trialkylsilylether, wie Trimethylsilylether, Triethylsilylether, Dimethylarylsilylether, Triisopropylsilylether und t-Butyldimethylsilylether; Ester, wie Benzoyl-, Acetyl-, Phenylacetyl-, Formyl-, Mono-, Di- und Trihaloacetyl-, wie Chloracetyl-, Dichloracetyl-, Trichloracetyl- und Trifluoracetylesther; sowie Carbonate einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf Alkylcarbonate mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, t-Butyl-, Isobutyl- und n-Pentylcarbonat; Alkylcarbonate mit eins bis sechs Kohlenstoffatomen, die mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sind, wie 2,2,2-Trichlorethoxymethyl- und 2,2,2-Trichlorethylcarbonat; Alkenylcarbonate mit zwei bis sechs Kohlenstoffatomen, wie Vinyl- und Allylcarbonat; Cycloalkylcarbonate mit drei bis sechs Kohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylcarbonat; und Phenyl- oder Benzylcarbonate, die an dem Ring wahlweise mit einem oder mehreren C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Nitro substituiert sind. Andere Hydroxyl-, Sulphydryl- und Amin-Schutzgruppen sind zu finden in „Schutzgruppen in der organischen Synthese“ von T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981.
- [0010] Die hier beschriebenen Alkylgruppen sind alleine oder mit den verschiedenen hier definierten Substituenten vorzugsweise niederes Alkyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen und 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in der Hauptkette. Sie können substituiert, gerade, verzweigt-kettig oder cyclisch sein und Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Hexyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl umfassen.
- [0011] Die hier beschriebenen Alkenylgruppen sind alleine oder zusammen mit verschiedenen hier definierten Substituenten vorzugsweise niederes Alkenyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Kohlenstoffatomen in der Hauptkette. Sie können substituiert, gerade oder verzweigt-kettig sein und Ethenyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Hexenyl umfassen.
- [0012] Die hier beschriebenen Alkynylgruppen sind alleine oder zusammen mit verschiedenen zuvor definierten Substituenten vorzugsweise niederes Alkynyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Kohlenstoffato-

men in der Hauptkette. Sie können substituiert, gerade oder verzweigt sein und Ethynyl, Propynyl, Butynyl, Isobutynyl, Hexynyl umfassen.

[0013] Die hier beschriebenen Arylteile enthalten alleine oder mit verschiedenen Substituenten 6 bis 15 Kohlenstoffatome und umfassen Phenyl. Substituenten sind Alkanoxy, geschütztes Hydroxy, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkenyl, Acyl, Acyloxy, Nitro, Amino, Amido, usw. Phenyl ist das bevorzugtere Aryl.

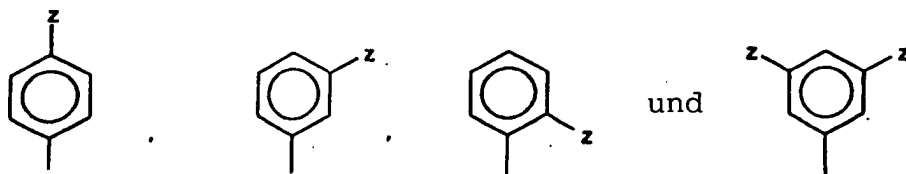
[0014] Die hier beschriebenen Heteroarylteile enthalten alleine oder mit den verschiedenen Substituenten 5 bis 15 Atome und umfassen Furyl, Thienyl, Pyridyl und dergl. Substituenten sind Alkanoxy, geschütztes Hydroxy, Halogen, Alkyl, Aryl, Alkenyl, Acyl, Acyloxy, Nitro, Amino und Amido.

[0015] Die hier beschriebenen Acyloxygruppen enthalten Alkyl, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppen.

[0016] Die Substituenten der hier beschriebenen substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen und -molekülteile können Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl sein und/oder Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, Halogene enthalten und beispielsweise niederes Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy, Butoxy, Halogen, wie Chlor oder Fluor, ferner Nitro, Amino und Keto umfassen.

[0017] Nach der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dass Verbindungen entsprechend der Strukturformel 3 bemerkenswerte Eigenschaften in vitro zeigen und wertvolle Antileukämie- und Antitumormittel sind. Ihre biologische Aktivität wurde in vitro bestimmt unter Benutzung von Tubulin-Untersuchungen nach der Methode von Parness et al., J. Cell Biology, 91: 479–487 (1981) und menschlicher Krebszellstämme und ist mit der vergleichbar, die von Taxol und Taxotere gezeigt wird.

[0018] Bei den Taxanderivaten der vorliegenden Erfindung hat das Taxan eine Struktur, die sich von Taxotere in Bezug auf die C13-Seitenkette und wenigstens einen anderen Substituenten unterscheidet. Beispielsweise, kann  $R_{14}$  Hydroxy sein und  $R_2$  kann Hydroxy oder  $-OCOR_{31}$  sein, worin  $R_{31}$  Wasserstoff, Alkyl oder aus der aus



bestehenden Gruppe ausgewählt ist und Z Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl ist.  $R_9$  ist Wasserstoff und  $R_{9a}$  kann Wasserstoff oder Hydroxy sein,  $R_7$  kann Wasserstoff sein und  $R_{7a}$  kann Acetoxy oder anderes Acyloxy sein, oder  $R_{10}$  und  $R_{10a}$  können jeweils Wasserstoff sein oder zusammen ein Oxo bilden.

[0019] Bezüglich der C13-Seitenkette ist bei einer bevorzugten Ausführungsform  $X_1$  -OH,  $X_2$  ist Wasserstoff,  $X_3$  ist Alkyl, Alkenyl, Phenyl oder Heteroaryl,  $X_4$  ist Wasserstoff,  $X_5$  ist  $-COOX_{10}$ , und  $X_{10}$  ist  $C_3$ - $C_8$ -Alkyl, Alkenyl oder Aryl, und das Taxan hat die 2'R,3'S-Konfiguration. Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist  $X_3$  Isopropyl, Cyclopropyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl oder deren substituierte Analoga,  $X_5$  ist  $-COOX_{10}$  und  $X_{10}$  ist tert.-Butyl.

[0020] Wenigstens eins von  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_4$ ,  $R_{4a}$ ,  $R_5$ ,  $R_{5a}$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_9$ ,  $R_{9a}$ ,  $R_{14}$  oder  $R_{14a}$  hat wichtigerweise jedoch einen solchen Wert, daß die Struktur des Taxans von der von Taxotere verschieden ist. Beispielsweise bilden  $R_9$  und  $R_{9a}$  zusammen kein Oxo und wenigstens eine der folgenden Bedingungen kann bestehen:

$X_1$  ist  $-OX_6$ ,  $-SX_7$  oder  $-NX_8X_9$  und  $X_6$  ist von Wasserstoff oder einer Hydroxy-Schutzgruppe verschieden;

$X_2$  ist von Wasserstoff verschieden;

$R_1$  ist von Hydroxy verschieden, z. B. bildet es zusammen mit  $R_{14}$  ein Carbonat;

$R_2$  ist von Benzoyloxy verschieden;

$R_4$  und  $R_{5a}$  und die Kohlenstoffatome, an denen sie hängen, bilden keinen Oxetanring;

$R_{4a}$  ist von Acetoxy verschieden;

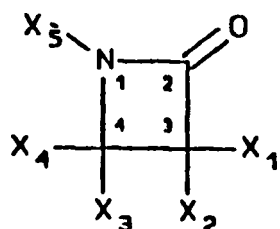
$R_6$  und  $R_{6a}$  sind von Wasserstoff verschieden;

$R_{7a}$  ist von Hydroxy verschieden;

$R_{10a}$  ist von Hydroxy verschieden; oder

$R_{14}$  und  $R_{14a}$  sind von Wasserstoff verschieden.

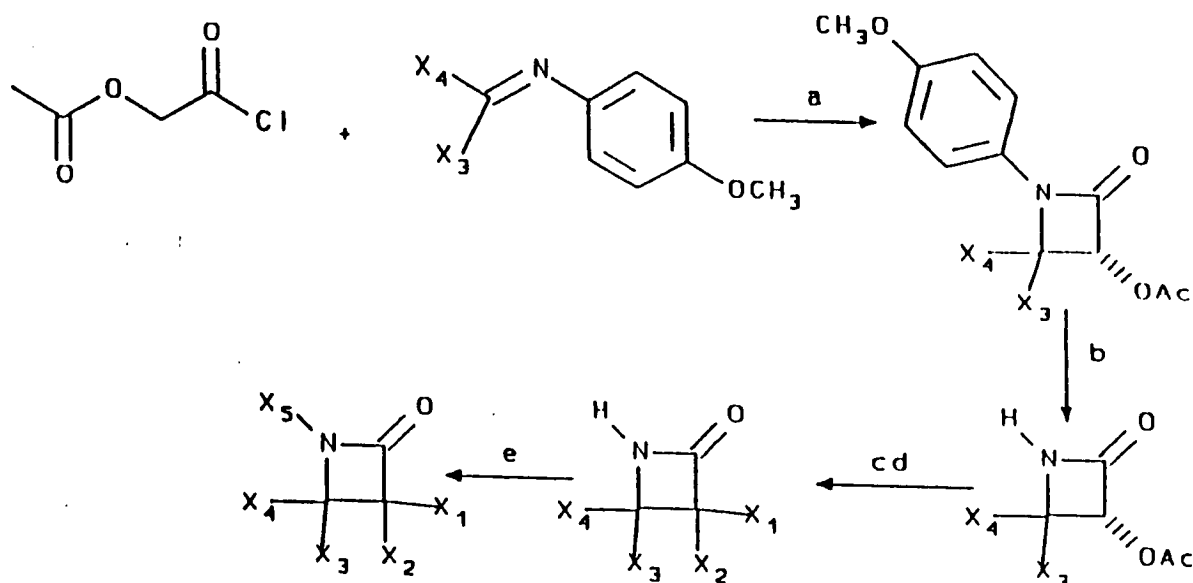
[0021] Taxane mit der allgemeinen Formel 3 können erhalten werden durch Umsetzung eines  $\beta$ -Lactams mit Alkoxiden, die den tricyclischen oder tetracyclischen Taxankern und einen Metalloxid-Substituenten an C13 haben, unter Bildung von Verbindungen mit einem  $\beta$ -Amidoester-Substituenten an C13. Die  $\beta$ -Lactame haben die folgende Strukturformel



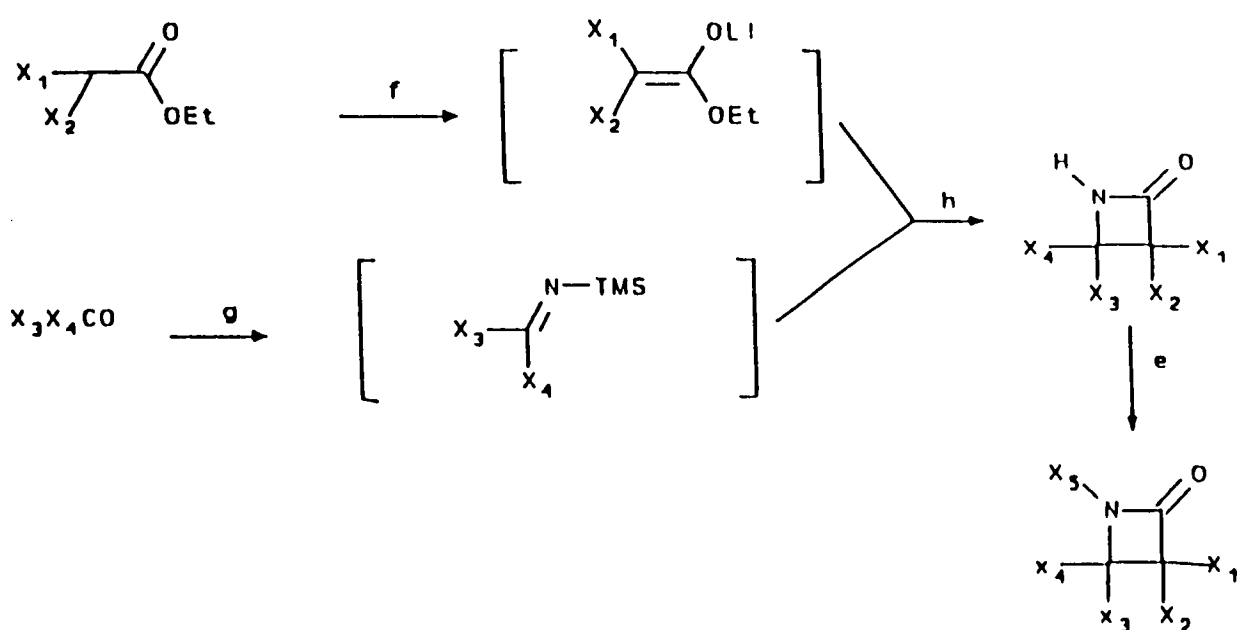
worin  $X_1$ – $X_5$  wie oben definiert sind.

[0022] Die  $\beta$ -Lactame können aus leicht erhältlichen Materialien hergestellt werden, wie in den folgenden Schemata A und B dargestellt ist.

Schema A



Schema B



[0023] Reagenzien: (a) Triethylamin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 18 h; (b) 4 Äquivalente Cerammoniumnitrat,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $-10^\circ\text{C}$ , 10 Min.; (c) KOH, THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min oder Pyrolidin, Pyridin,  $25^\circ\text{C}$ , 3 h; (d) TESCl, Pyridin,  $25^\circ\text{C}$ , 30 Min. oder 2-Methoxypropen-toluolsulfonsäure (Kat.), THF,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h; (e) n-Butyllithium, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 Min.; und ein Acylchlorid oder Chlorformiat ( $X_5 = -\text{COX}_{10}$ ), Sulfonylchlorid ( $X_5 = -\text{COSX}_{10}$ ) oder Isocyanat ( $X_5 = -\text{CONX}_8\text{X}_{10}$ ); (f) Lithiumdiisopropylamid, THF,  $-78^\circ\text{C}$  bis  $-50^\circ\text{C}$ ; (g) Lithiumhexamethyldisilazid, THF,  $-78^\circ\text{C}$  bis

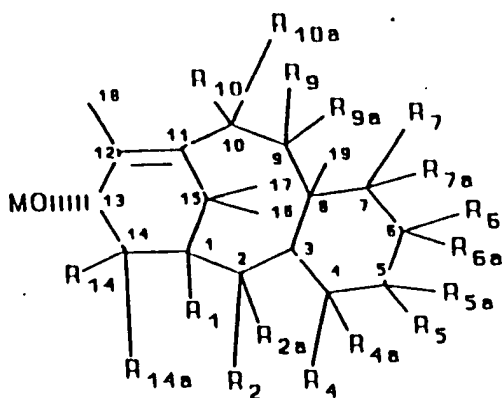
0°C; (h) THF, -78°C bis 25°C, 12 h.

[0024] Die Ausgangsmaterialien sind leicht erhältlich. In Schema A wird  $\alpha$ -Acetoxyacetylchlorid hergestellt aus Glycolsäure, und in Gegenwart eines tertiären Amins polykondensiert es mit Iminen, die aus Aldehyden und p-Methoxyanilin hergestellt wurden, zu 1-p-Methoxyphenyl-3-acyloxy-4-arylazetidin-2-onen. Die p-Methoxyphenyl-Gruppe kann leicht durch Oxidation mit Cer(III)ammoniumnitrat entfernt werden, und die Acyloxygruppe kann unter den Fachleuten geläufigen Standardbedingungen zu 3-Hydroxy-4-arylazetidin-2-onen hydrolysiert werden. Im Schema B wird Ethyl- $\alpha$ -triethylsilyloxyacetat leicht aus Glycolsäure hergestellt.

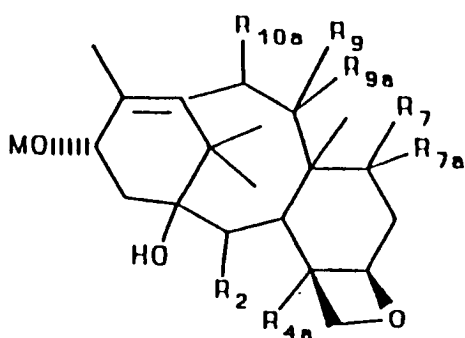
[0025] In den Schemata A und B ist  $X_1$  vorzugsweise  $-OX_6$  und  $X_6$  ist eine Hydroxy-Schutzgruppe. Schutzgruppen, wie 2-Methoxypropyl („MOP“), 1-Ethoxyethyl („EE“) werden bevorzugt, jedoch können verschiedene andere Standard-Schutzgruppen eingesetzt werden, wie die Triethylsilylgruppe oder andere Trialkyl(oder aryl)silylgruppen. Wie oben angegeben, sind weitere Hydroxy-Schutzgruppen und deren Synthese zu finden in „Protective Groups in Organic Synthesis“ von T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981.

[0026] Die racemischen  $\beta$ -Lactame können vor dem Schutz durch Umkristallisation der entsprechenden 2-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenylessigester in die reinen Enantiomeren getrennt werden. Die weiter unten beschriebene Reaktion, bei der die  $\beta$ -Amidoester-Seitenkette angehängt wird, hat jedoch den Vorteil einer hohen Diastereoselektivität und erlaubt so den Einsatz eines racemischen Gemisches des Vorprodukts der Seitenkette.

[0027] Die Alkoxide mit dem trizyklischen oder tetrazyklischen Taxankern und einem Metalloxid- oder Ammoniumoxid-Substituenten an C-13, die zur Synthese von Verbindungen der Formel (3) nützlich sind, haben die folgende Strukturformel



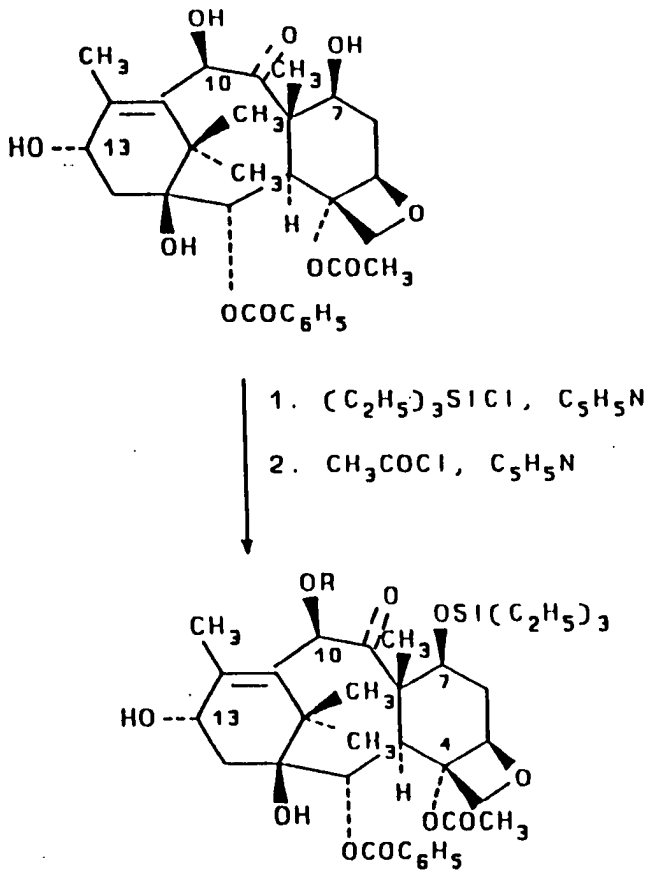
worin  $R_1$ - $R_{14a}$  wie zuvor definiert sind und M Ammonium umfasst oder ein Metall ist, das wahlweise aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Metallen der Gruppe IA, der Gruppe IIA und den Übergangsmetallen, und vorzugsweise Li, Mg, Na, K oder Ti, besteht. Insbesondere hat das Alkoxid den tetrazyklischen Taxankern und entspricht der Strukturformel



worin M,  $R_2$ ,  $R_{4a}$ ,  $R_7$ ,  $R_{7a}$ ,  $R_9$ ,  $R_{9a}$ ,  $R_{10}$  und  $R_{10a}$  wie zuvor definiert sind.

[0028] Die Alkoxide können durch Umsetzung eines Alkohols, der den Taxankern und eine Hydroxylgruppe an C-13 hat, mit einer organometallischen Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt werden. Insbesondere ist der Alkohol ein geschütztes Baccatin III, insbesondere 7-O-Triethylsilylbaccatin III (das wie von Greene et al. in JACS 110: 5917 (1988) beschrieben oder auf anderen Wegen erhalten werden kann) oder 7,10-bis-O-Triethylsilylbaccatin III.

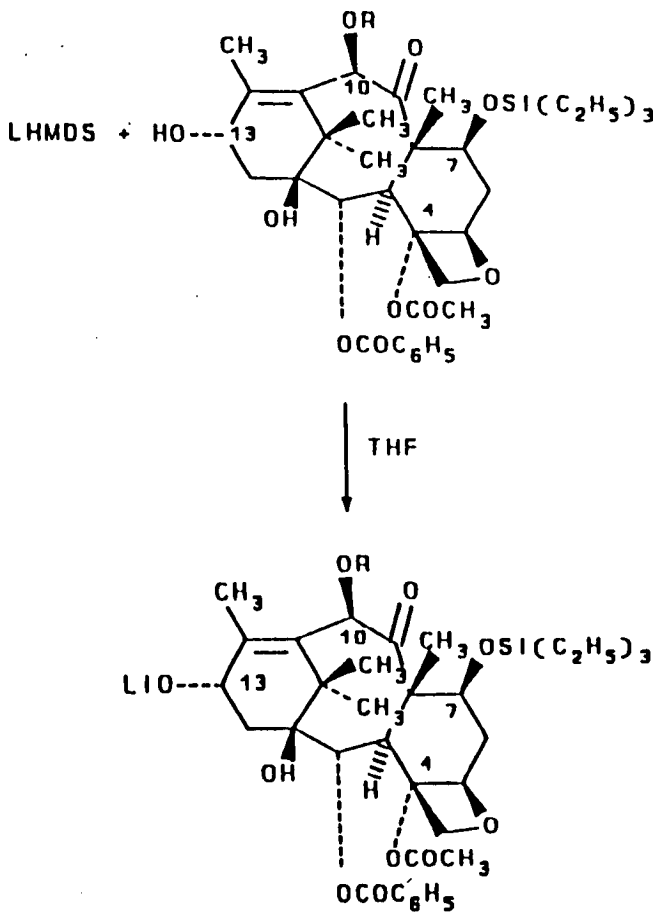
[0029] Wie von Greene et al. berichtet, wird 10-Deacetylbaccatin III zu 7-O-Triethylsilyl-10-deacetylbaccatin III nach dem folgenden Reaktionsschema umgesetzt:



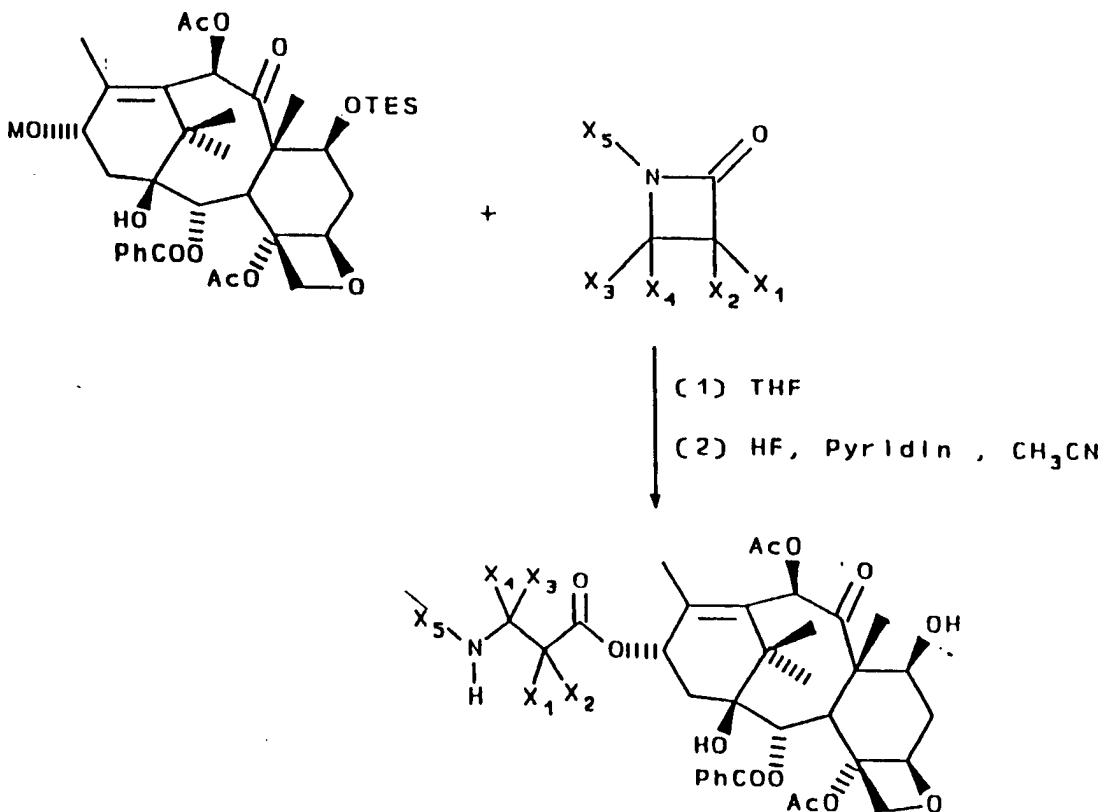
(4) a, R=H  
b, R=COCH<sub>3</sub>

[0030] Unter den nach Bericht sorgfältig optimierten Bedingungen wird 10-Deacetyl-baccatin III mit 20 Äquivalenten  $(C_2H_5)_3SiCl$  bei 23°C unter einer Argonatmosphäre 20 Stunden in Gegenwart von 50 ml Pyridin/mmol 10-Deacetyl-baccatin III zu 7-Triethylsilyl-10-deacetyl-baccatin III (4a) als Reaktionsprodukt in einer Ausbeute von 84–86% nach Reinigung umgesetzt. Das Reaktionsprodukt kann dann wahlweise mit 5 Äquivalenten  $CH_3COCl$  und 25 ml Pyridin/mmol 4a bei 0°C unter Argonatmosphäre 48 Stunden zu 7-O-Triethylsilyl-baccatin III (4b) in einer Ausbeute von 86% acetyliert werden; Greene et al. in JACS 110, 5917 bis 5918 (1988).

[0031] Das 7-geschützte Baccatin III (4b) wird mit einer organometallischen Verbindung wie LHMDs, in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran (THF), zu dem Metallalkoxid 13-O-Lithium-7-O-triethylsilylbaccatin III umgesetzt, wie in dem folgenden Reaktionsschema gezeigt ist:



[0032] Wie in dem folgenden Reaktionsschema gezeigt, reagiert 13-O-Lithium-7-O-triethylsilylbaccatin III mit einem  $\beta$ -Lactam, in dem  $X_1$  vorzugsweise  $-OX_6$  ist, ( $X_6$  ist eine Hydroxy-Schutzgruppe) und  $X_2$ - $X_5$  wie zuvor definiert sind, zu einem Zwischenprodukt, in dem die Hydroxylgruppen C-7 und C-2' geschützt sind. Die Schutzgruppen werden dann unter milden Bedingungen hydrolysiert, so dass sie die Esterbindung oder die Taxansubstituenten nicht stören.



[0033] Die Umsetzung des Alkohols zu dem Alkoxid und die Endsynthese des Taxanderivats können in dem gleichen Reaktionsbehälter stattfinden. Vorzugsweise wird das  $\beta$ -Lactam dem Reaktionsbehälter zugesetzt, nachdem darin das Alkoxid gebildet ist.

[0034] Verbindungen der Formel 3 der vorliegenden Erfindung sind einsetzbar zur Hemmung des Tumorzustands in Tieren und Menschen, und sie werden vorzugsweise verabreicht in Form pharmazeutischer Zusammensetzungen, die eine wirksame Antitumorportion der Verbindung der vorliegenden Erfindung in Kombination mit einem pharmazeutisch zulässigen Träger oder Verdünnungsmittel enthalten.

[0035] Antitumor-Zusammensetzungen können hier in irgendeiner geeigneten Form für die gewünschte Anwendung, z. B. orale, parenteral oder örtliche Verabreichung, zusammengestellt werden, Beispiele für parenterale Verabreichung sind intramuskuläre, intravenöse, intraperitoneale, rektale und subkutane Verabreichung.

[0036] Das Verdünnungsmittel oder die Trägerbestandteile sollten nicht so beschaffen sein, dass sie die therapeutischen Wirkungen der Antitumor-Verbindungen herabsetzen.

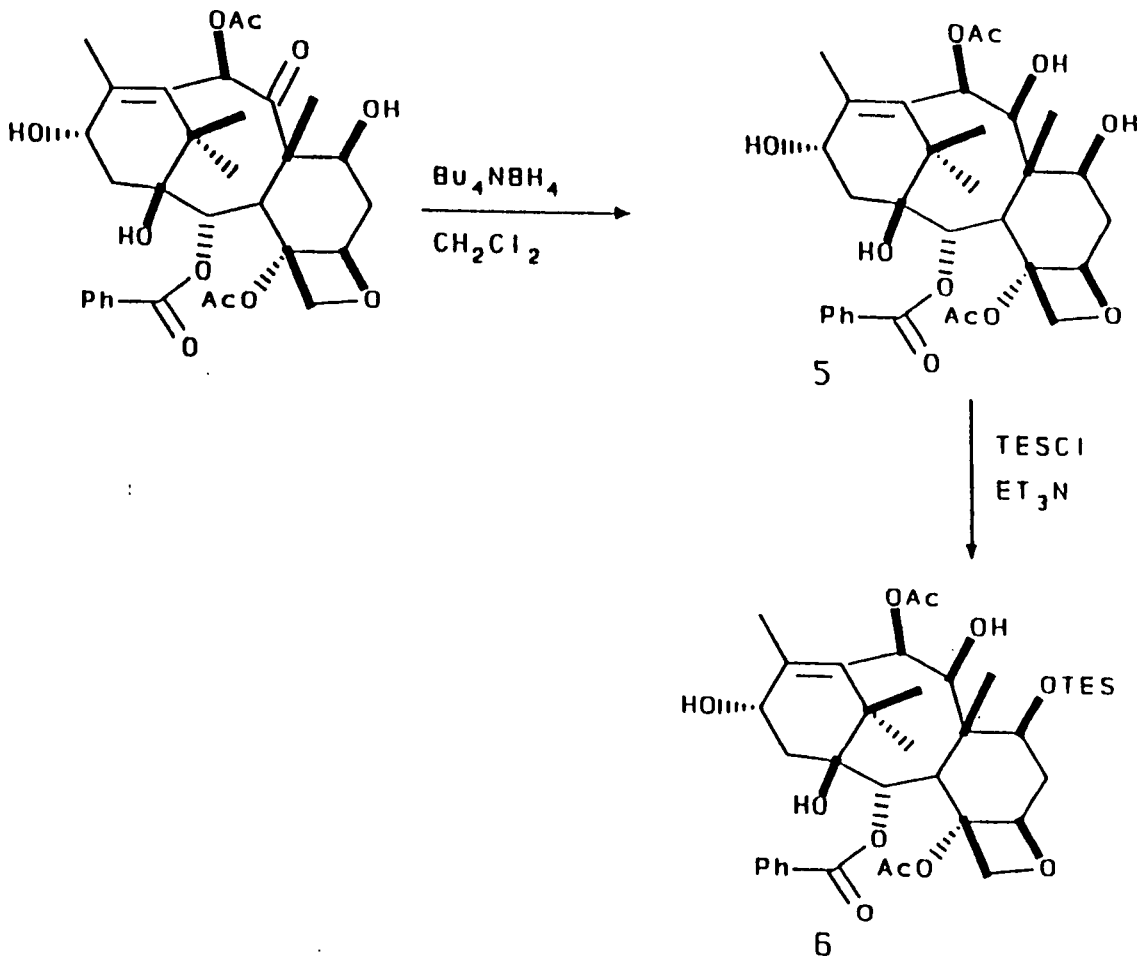
[0037] Geeignete Dosierungsformen für den oralen Einsatz sind Tabletten, dispergierbare Pulver, Körner, Kapseln, Suspensionen, Sirupe und Elixiere. Inerte Verdünnungsmittel und Träger für Tabletten sind beispielsweise Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose und Talkum. Tabletten können auch Granulier- und Zerfallsmittel enthalten, wie Stärke, Alginsäure, Bindungsmittel, wie Stärke, Gelatine und Akaziengummi, und Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Stearinsäure und Talkum. Tabletten können unbeschichtet oder durch unbekanntes Verfahrenstechnik beschichtet sein, z. B. um den Zerfall und die Absorption zu verzögern. Inerte Verdünnungsmittel und Träger, die in Kapseln Verwendung finden können sind beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumphosphat und Kaolin. Suspensionen, Sirupe und Elixiere können herkömmliche Träger enthalten, z. B. Methylcellulose, Tragant, Natriumalginat; Netzmittel, wie Lecithin und Polyoxyethylenstearat; und Konservierungsmittel, z. B. Ethyl-p-hydroxybenzoat.

[0038] Geeignete Dosierungsformen für die parenterale Verabreichung sind Lösungen, Suspensionen, Dispersionen, und Emulsionen. Sie können auch in der Form steriler fester Zusammensetzungen hergestellt werden, die in einem sterilen, injizierbaren Medium unmittelbar vor der Anwendung gelöst oder suspendiert werden können. Sie können in der Technik bekannte Suspendierungs- oder Dispergierungsmittel enthalten.

[0039] Taxane mit anderen Substituenten an C9 können durch selektive Reduktion des Keto-Substituenten an C9 zu dem entsprechenden  $\beta$ -Hydroxy-Derivat an C9 hergestellt werden. Das Reduktionsmittel ist vorzugsweise ein Borhydrid und insbesondere Tetrabutylammoniumborhydrid ( $\text{Bu}_4\text{NBH}_4$ ) oder Triacetoxyl-Borhydrid.

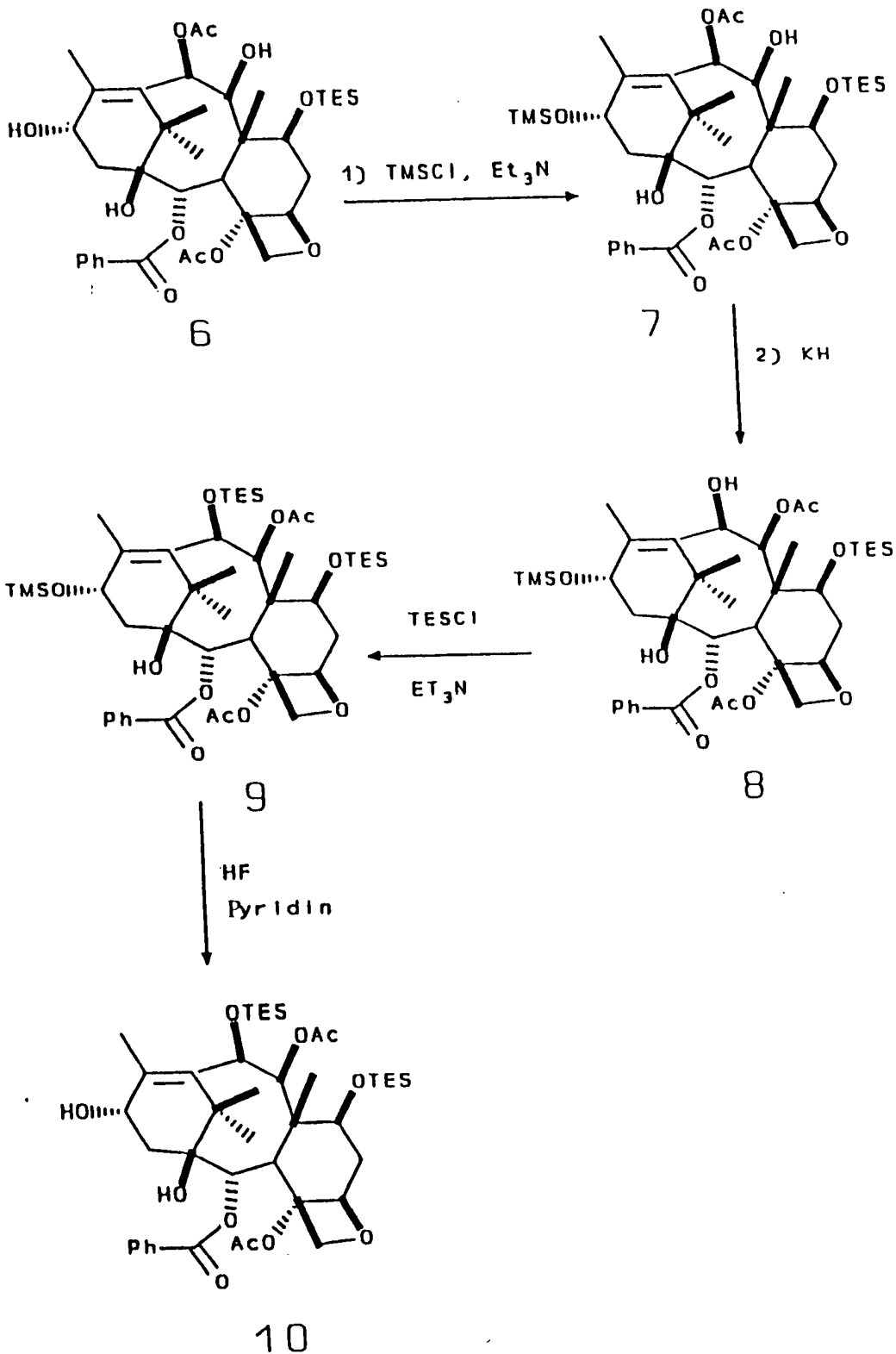
[0040] Wie in dem Reaktionsschema 1 dargestellt, liefert die Umsetzung von Baccatin III mit  $\text{Bu}_4\text{NBH}_4$  in Methylenchlorid 9-Desoxo-9 $\beta$ -Hydroxybaccatin III 5. Nachdem die Hydroxygruppe an C7 mit der Triethylsilyl-Schutzgruppe geschützt ist, kann beispielsweise eine geeignete Seitenkette an das 7-geschützte 9 $\beta$ -Hydroxyderivat 6 angehängt werden, wie hier an anderer Stelle beschrieben ist. Die Entfernung der restlichen Schutzgruppen liefert so 9 $\beta$ -Hydroxy-Desoxotaxol oder andere tetrazyklische 9 $\beta$ -Hydroxytaxane mit einer Seitenkette an C13.

## Reaktionsschema 1



[0041] Alternativ kann die Hydroxygruppe an C13 des 7-geschützten 9 $\beta$ -Hydroxyderivats 6 mit Trimethylsilyl oder einer anderen Schutzgruppe geschützt werden, die relativ zu der C7-Hydroxy-Schutzgruppe selektiv entfernt werden kann, wie in Reaktionsschema 2 dargestellt, um weitere selektive Behandlungen der verschiedenen Substituenten des Taxans zu ermöglichen. Die Umsetzung des 7,13-geschützten 9 $\beta$ -Hydroxyderivats 7 mit KH veranlasst beispielsweise die Acetatgruppe zur Wanderung von C10 nach C9 und die Hydroxygruppe zur Wanderung von C9 nach C10, wodurch sich das 10-Desacetylderivat 8 ergibt. Der Schutz der C10-Hydroxygruppe des 10-Desacetylderivats 8 mit Triethylsilyl liefert das Derivat 9. Die selektive Entfernung der C13-Hydroxy-Schutzgruppe von dem Derivat 9 liefert das Derivat 10, an das wie oben beschrieben eine geeignete Seitenkette angehängt werden kann.

## Reaktionsschema 2

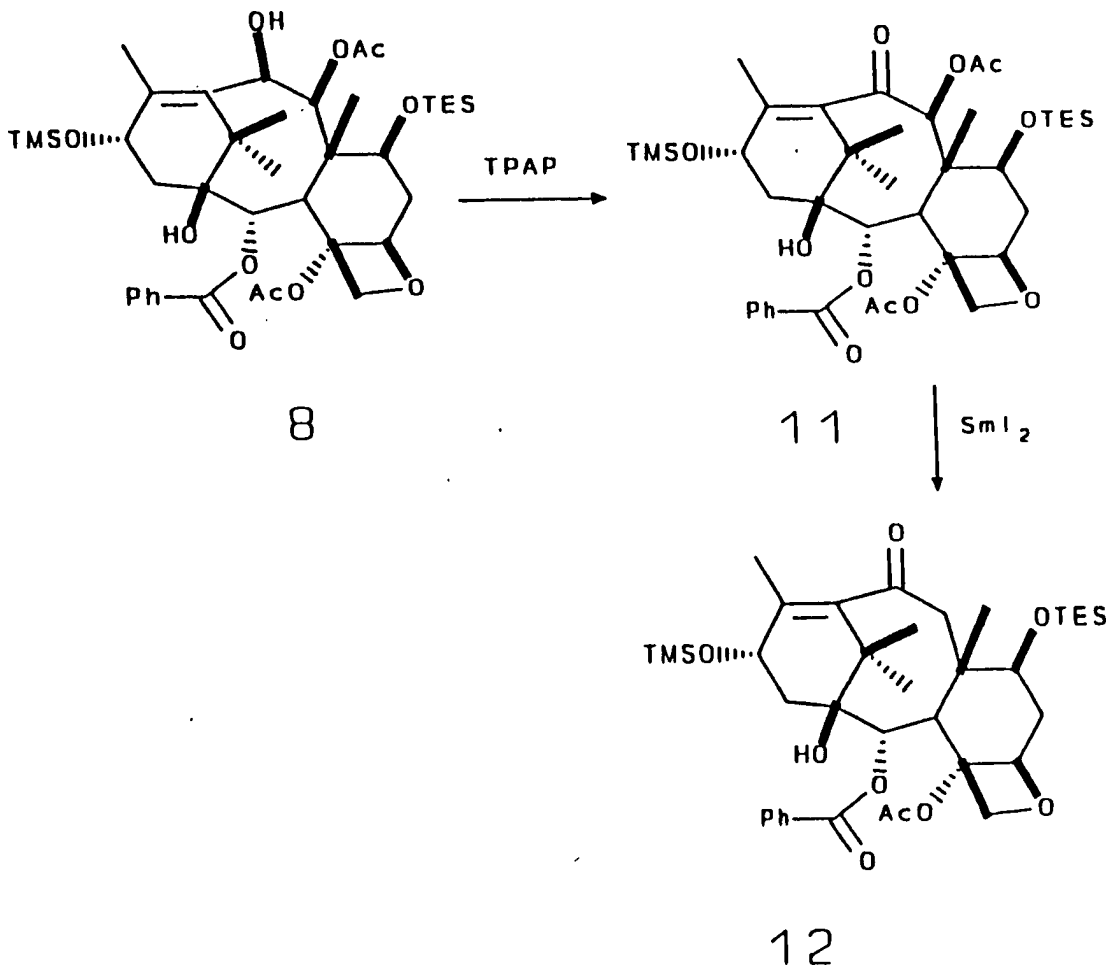


[0042] Wie in Reaktionsschema 3 gezeigt, kann 10-Oxoderivat 11 durch Oxidation von 10-Desacetylderivat 8 gebildet werden. Danach können die Hydroxy-Schutzgruppe an C13 selektiv entfernt und nachfolgend durch Anbringung einer Seitenkette – wie oben beschrieben – 9-Acetoxy-10-Oxotaxol oder andere tetrazyklische 9-Acetoxy-10-Oxotaxane mit einer Seitenkette an C13 gebildet werden.

[0043] Alternativ kann die Acetatgruppe an C9 durch Reduktion des 10-Oxoderivats 11 mit einem Reduktionsmittel, wie Samariumdijodid, selektiv zu 9-Desoxo-10-Oxoderivat 12 reduziert werden, aus dem die Hydroxy-Schutzgruppe an C13 selektiv entfernt werden kann, worauf – wie oben beschrieben – eine Seitenkette unter Bildung von 9-Desoxo-10-Oxotaxol oder anderer tetrazyklischer 9-Desoxo-10-Oxotaxane mit Seitenkette

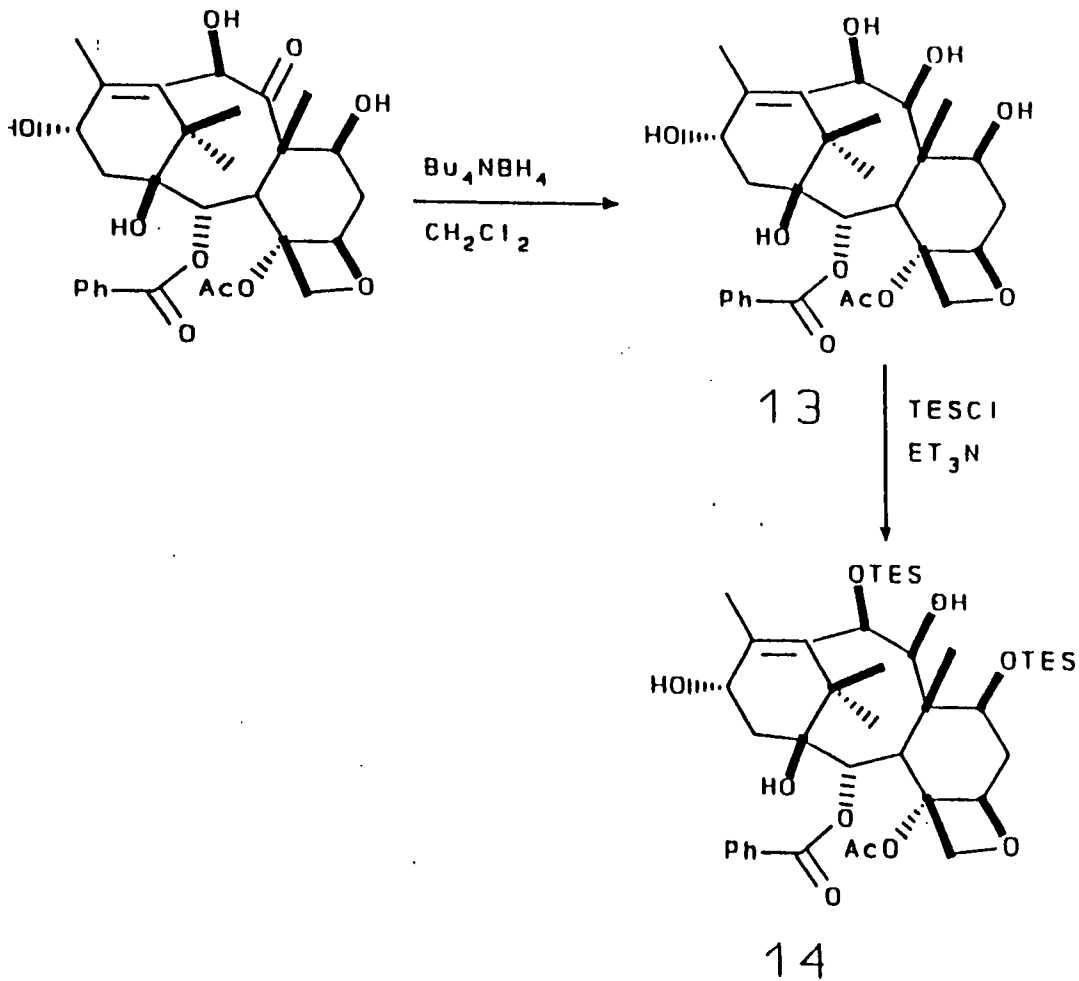
an C13 angehängt wird.

Reaktionsschema 3



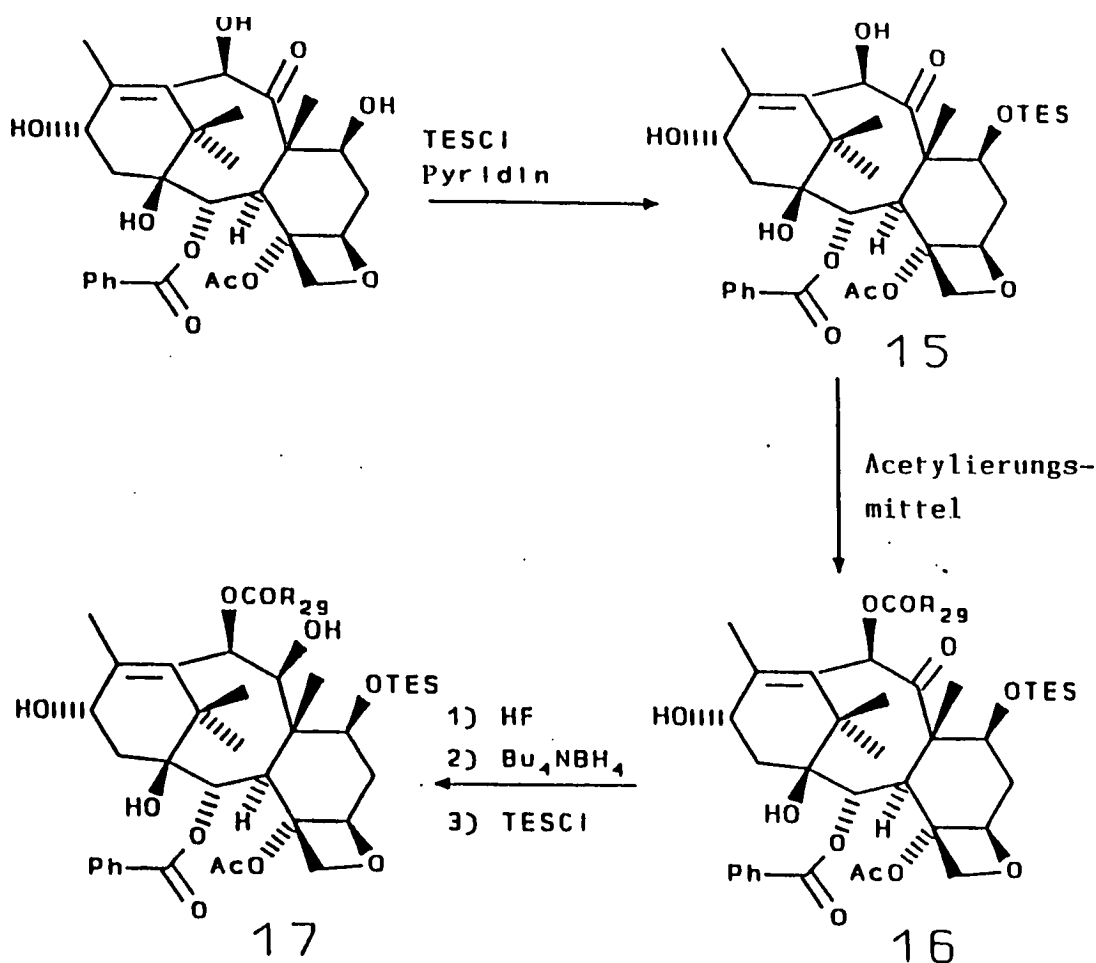
[0044] Das Reaktionsschema 4 erläutert eine Reaktion, bei der 10-DAB zu Pentaol 13 reduziert wird. Die C7- und C10-Hydroxylgruppen des Pentaols 13 können dann mit der Triethylsilyl- unter einer anderen Schutzgruppe selektiv geschützt werden, um Triol 14 zu bilden, an das eine C13-Seitenkette wie oben beschrieben oder alternativ nach weiterer Modifizierung der tetrazyklischen Substituenten angehängt werden kann.

## Reaktionsschema 4



[0045] Taxane mit Acyloxy-Substituenten an C9 und/oder C10, die von Acetat verschieden sind, können unter Einsatz von 10-DAB als Ausgangsmaterial hergestellt werden, wie in Reaktionsschema 5 dargestellt ist. Die Reaktion von 10-DAB mit Triethylsilylchlorid in Pyridin liefert 7-geschütztes 10-DAB 15. Der C10-Hydroxy-Substituent des 7-geschützten 10-DAB 15 kann dann leicht mit irgendeinem Standard-Acylierungsmittel zu dem Derivat 16 acyliert werden, das einen neuen Acyloxy-Substituenten an C10 hat. Die selektive Reduktion des C9-Keto-Substituenten des Derivats 16 liefert  $9\beta$ -Hydroxyderivat 17, an das eine Seitenkette an C13 angehängt werden kann. Alternativ können die Gruppen an C10 und C9 veranlasst werden, wie oben in Reaktionsschema 2 angegeben zu wandern.

## Reaktionsschema 5

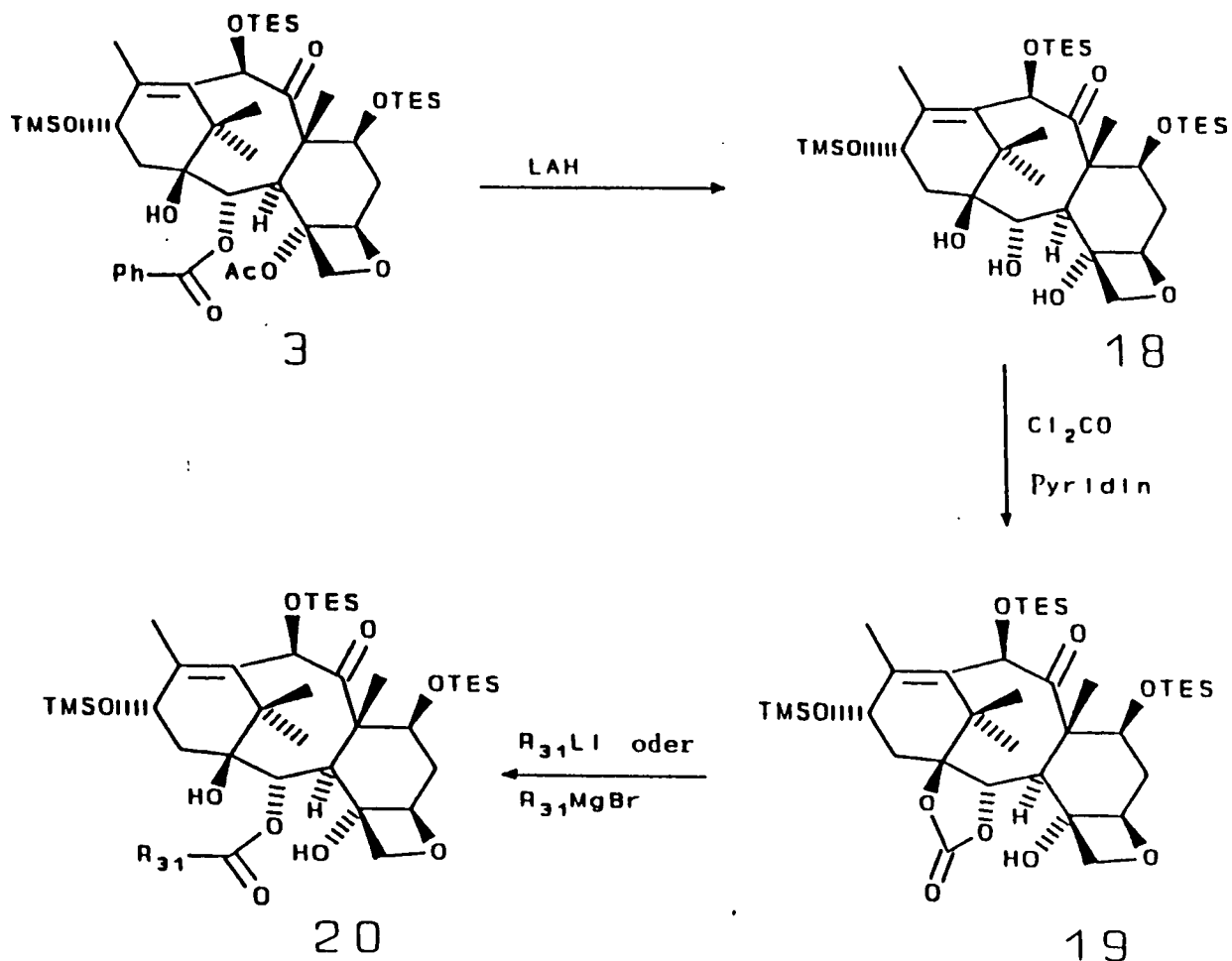


[0046] Taxane mit anderen Estern an C2 und/oder C4 können unter Verwendung von Baccatin III und 10-DAB als Ausgangsmaterialien hergestellt werden. Die C2- und/oder C4-Ester von Baccatin III und 10-DAB können unter Benutzung von Reduktionsmitteln, wie LAH oder Red-Al, zu den entsprechenden Alkohol oder Alkoholen reduziert werden, und danach können neue Ester unter Benutzung von Standard-Acetylierungsmitteln substituiert werden, wie Anhydriden und Säurechloriden in Verbindung mit einem Amin, wie Pyridin, Triethylamin, DMAP oder Diisopropylethylamin. Alternativ können die C2- und/oder C4-Alkohole über die Bildung des entsprechenden Alkoxids durch Behandlung des Alkohols mit einer geeigneten Base, wie LDA und nachfolgend mit einem Acylierungsmittel, wie einem Säurechlorid, zu neuen C2- und/oder C4-Estern umgesetzt werden.

[0047] Analoge des Baccatin III und 10-DAB mit unterschiedlichen Substituenten an C2 und/oder C4 können wie in den Reaktionsschemata 6 bis 10 angegeben hergestellt werden. Zur Vereinfachung der Beschreibung dient 10-DAB als das Ausgangsmaterial. Es ist jedoch zu bemerken, dass Derivate oder Analoge des Baccatin III unter Benutzung derselben Reaktionsreihe (mit Ausnahme des Schutzes der Hydroxygruppe an C10) hergestellt werden können, indem man einfach 10-DAB durch Baccatin III als Ausgangsmaterial ersetzt. Derivate des Baccatin III und 10-DAB-Analoge mit unterschiedlichen Substituenten an C10 und wenigstens einer anderen Position, z. B. C1, C2, C4, C7, C9 und C13 können dann durch Ausführung irgendeiner der anderen hier beschriebenen oder anderer im Rahmen des fachmännischen Könnens liegender Reaktionen hergestellt werden.

[0048] In dem Reaktionsschema 6 wird geschütztes 10-DAB 3 mit Lithiumaluminiumhydrid zu dem Triol 18 umgesetzt. Triol 18 wird dann unter Benutzung von  $\text{Cl}_2\text{CO}$  in Pyridin und nachfolgend eines nukleophilen Mittels (z. B. Grignard-Reagenzien oder Alkyllithium-Reagenzien) zu dem entsprechenden C4-Ester umgesetzt.

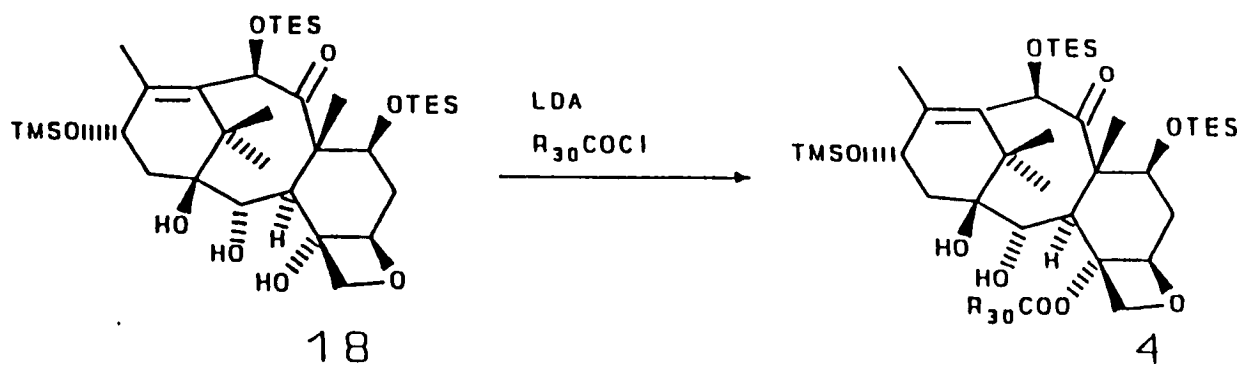
Schema 6



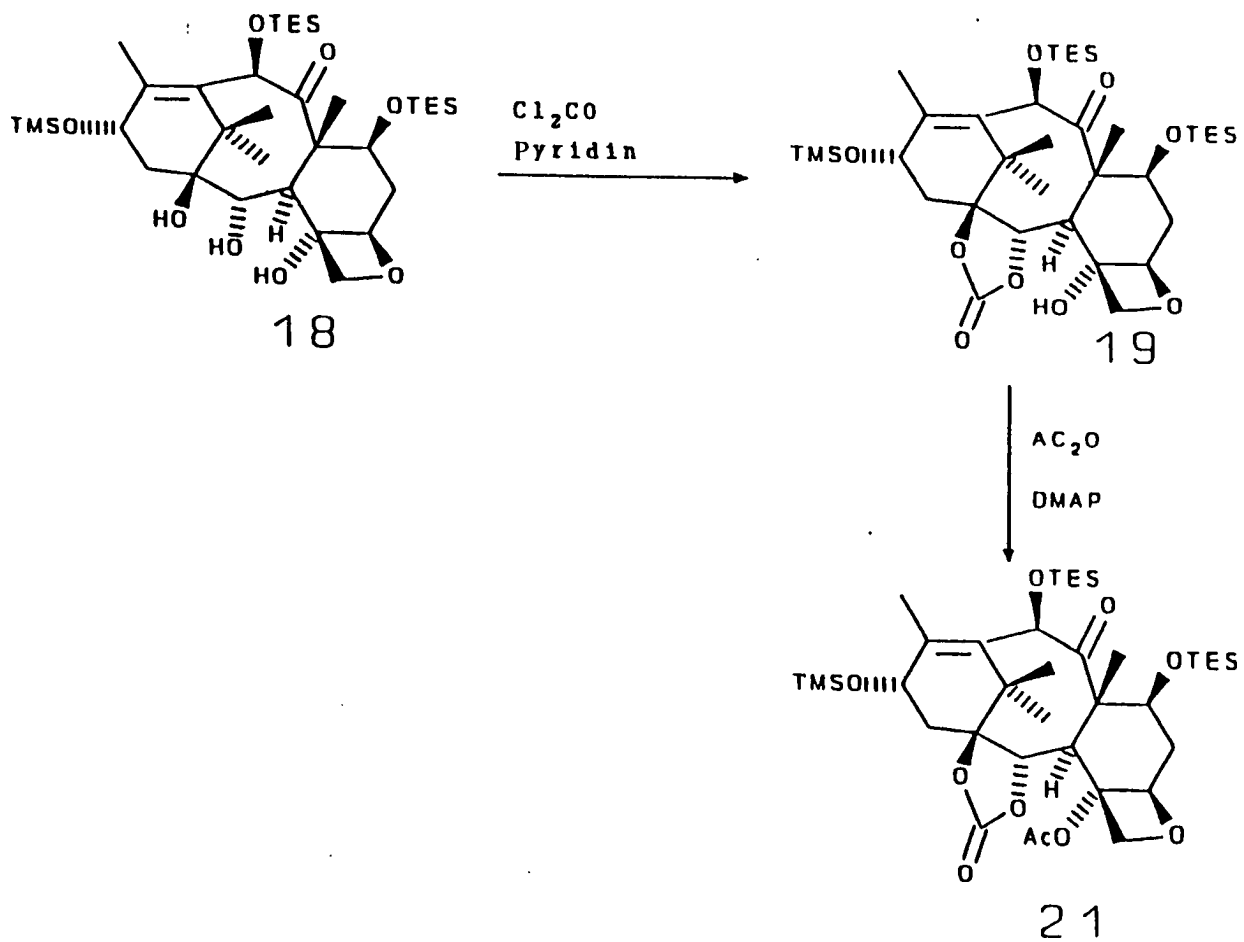
[0049] Die Deprotonierung des Triols 18 mit LDA und nachfolgende Einführung eines Säurechlorids ergibt selektiv den C4-Ester. Wenn z. B. Acetylchlorid benutzt wurde, wurde das Triol 18 zu 1,2-Diol 4 umgesetzt, wie in Reaktionsschema 7 angegeben ist.

[0050] Triol 18 kann auch leicht zu dem 1,2-Carbonat 19 umgesetzt werden. Die Acetylierung von Carbonat 19 unter kräftigen Standardbedingungen liefert Carbonat 21, wie in Reaktionsschema 8 beschrieben ist. Die Zugabe von Alkylolithiumverbindungen oder Grignard-Reagenzien zu Carbonat 19 liefert den C2-Ester mit einer freien Hydroxylgruppe an C4, wie in Reaktionsschema 6 angegeben ist.

Schema 7

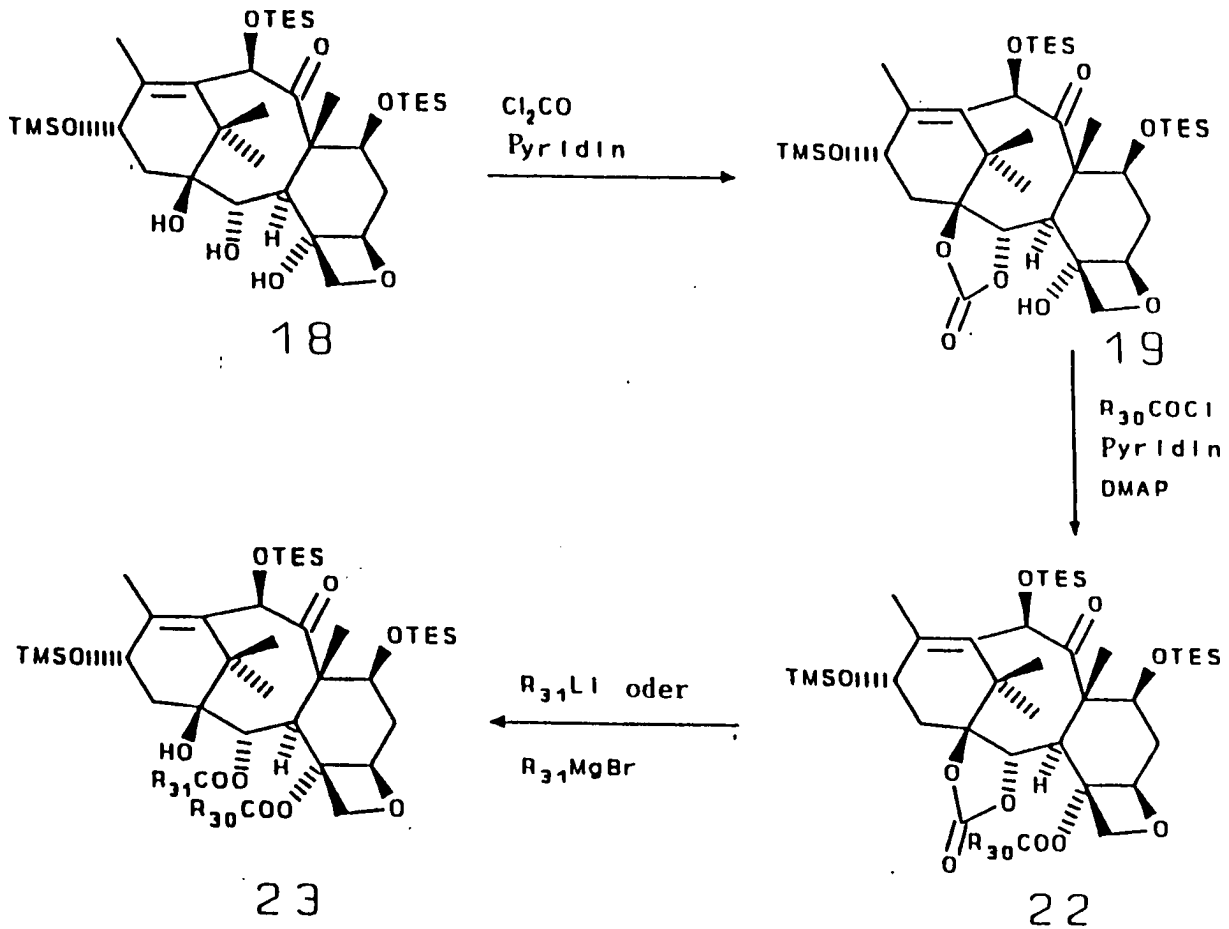


Schema 8



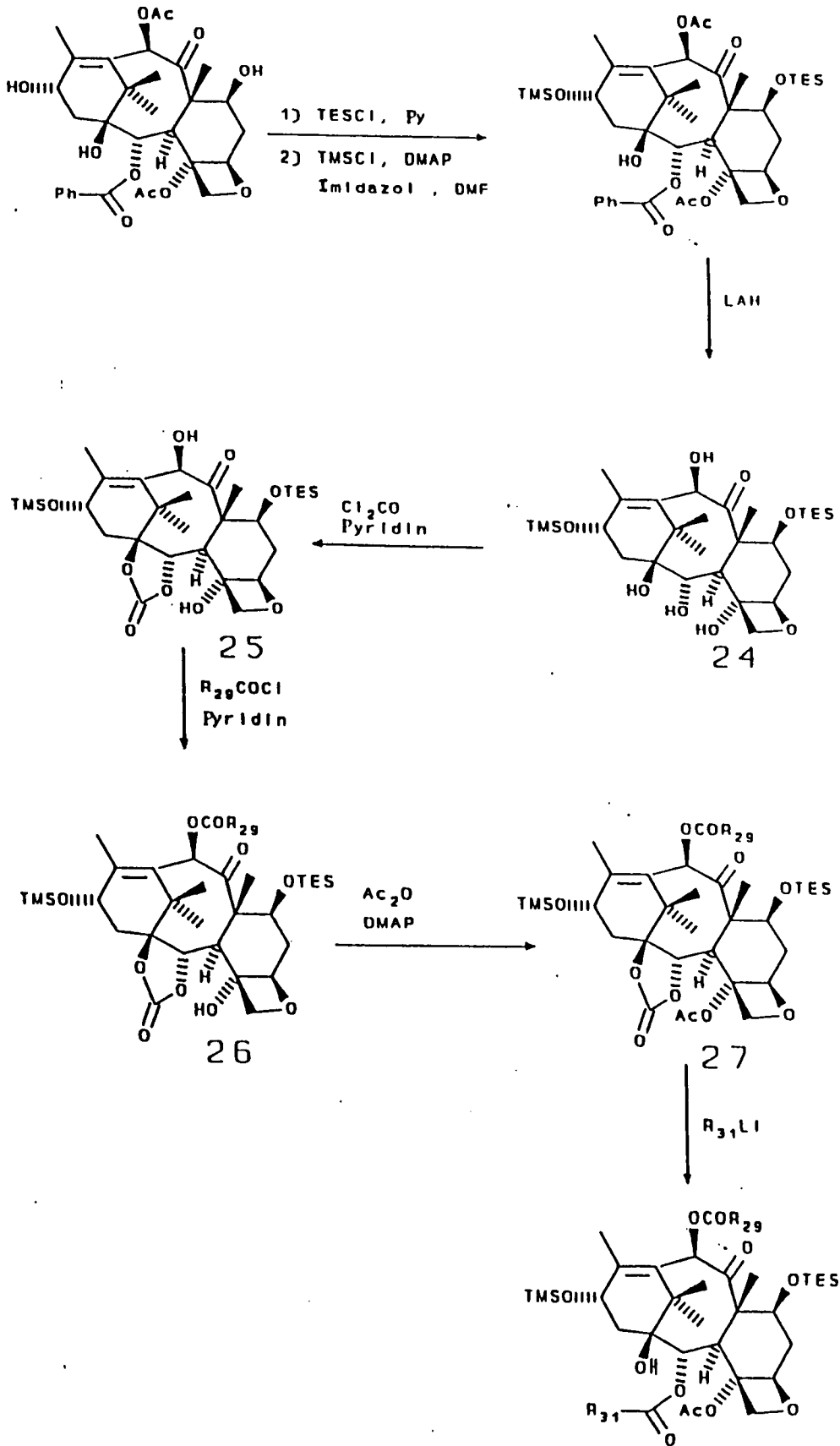
[0051] Wie in Reaktionsschema 9 angegeben ist, können andere C9-Substituenten vorgesehen werden, indem man Carbonat 19 mit einem Säurechlorid und einem tertiären Amin zu Carbonat 22 umsetzt, das dann mit Alkylolithium-Verbindungen oder Grignard-Reagenzien zu 10-DAB-Derivaten mit neuen Substituenten an C2 umgesetzt wird.

Schema 9



[0052] Alternativ kann Baccatin III als Ausgangsmaterial dienen und wie in Reaktionsschema 10 gezeigt umgesetzt werden. Nach erfolgtem Schutz an C7 und C13 wird Baccatin III mit LAH zu 1,2,4,10-Tetraol 24 reduziert. Tetraol 24 wird unter Benutzung von  $\text{Cl}_2\text{CO}$  und Pyridin zu Carbonat 25 umgesetzt, und Carbonat 25 wird an C10 mit einem Säurechlorid und Pyridin zu Carbonat 26 (wie gezeigt) oder mit Essigsäureanhydrid und Pyridin (nicht gezeigt) acetyliert. Die Acetylierung von Carbonat 26 unter kräftigen Standardbedingungen liefert Carbonat 27, das dann mit Alkyl-Lithium-Verbindungen zu Derivaten des Baccatin III mit neuen Substituenten an C2 und C10 umgesetzt wird.

Schema 10

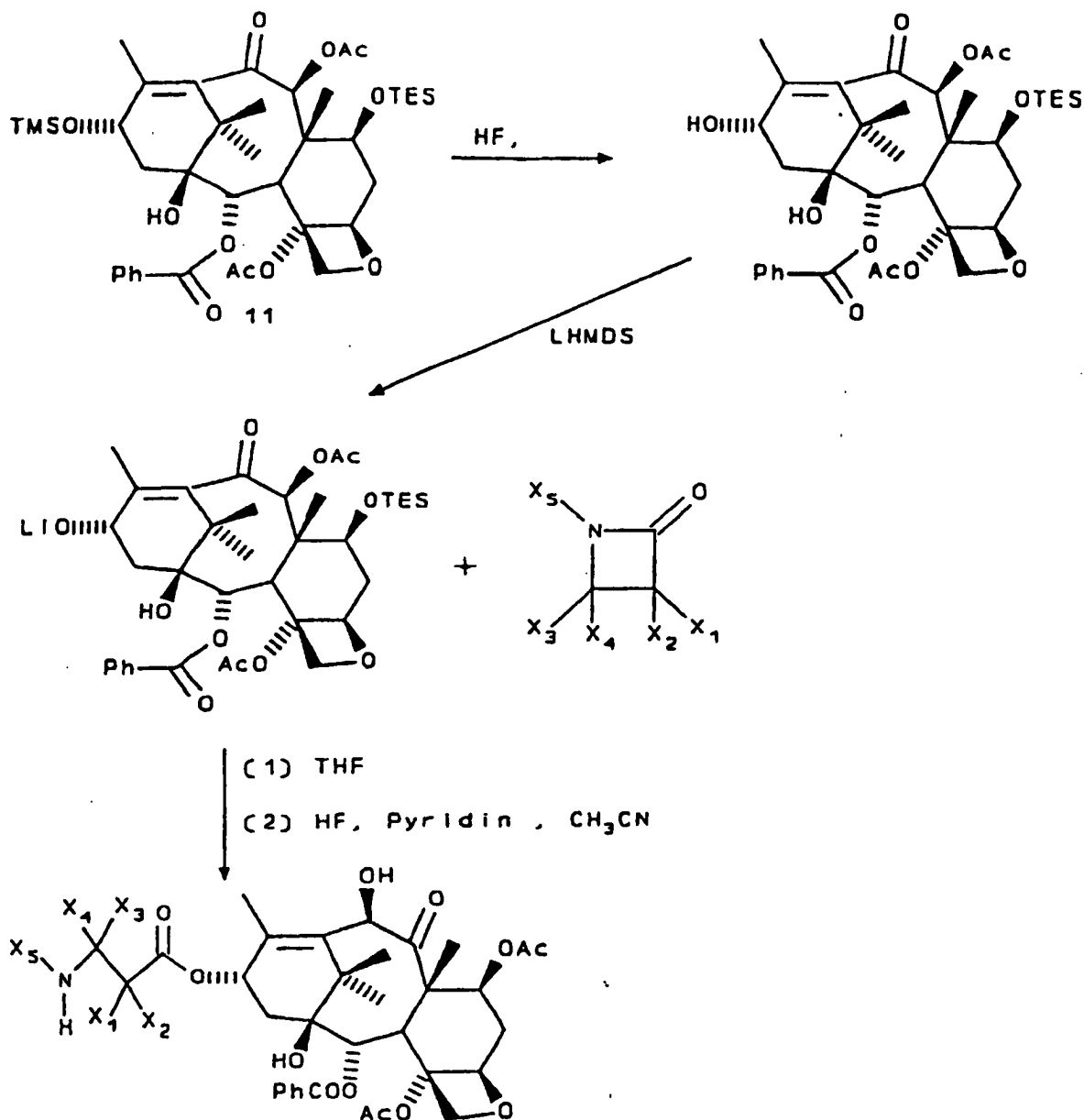


[0053] 10-Desacetoxyderivate des Baccatin III und 10-Desoxyderivate des 10-DAB können durch Umsetzung von Baccatin III oder 10-DAB (oder ihren Derivaten) mit Samariumdijodid hergestellt werden. Die Umsetzung zwischen dem tetrazyklischen Taxan mit einer C10-verlassenden Gruppe und Samariumdijodid kann bei 0°C in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, durchgeführt werden. Das Samariumdijodid trennt mit Vorteil die

C10-verlassende Gruppe selektiv ab; C13-Seitenketten und andere Substituenten an dem tetrazyklischen Kern bleiben ungestört. Danach kann der C9-Ketosubstituent reduziert werden, um die entsprechenden 9-Desoxo-9 $\beta$ -Hydroxy-10-desacetoxy- oder -10-desoxy-Derivate zu bilden, wie hier an anderer Stelle beschrieben ist.

[0054] C7-substituierte Taxane können wie in Reaktionsschema 11 angegeben hergestellt werden.

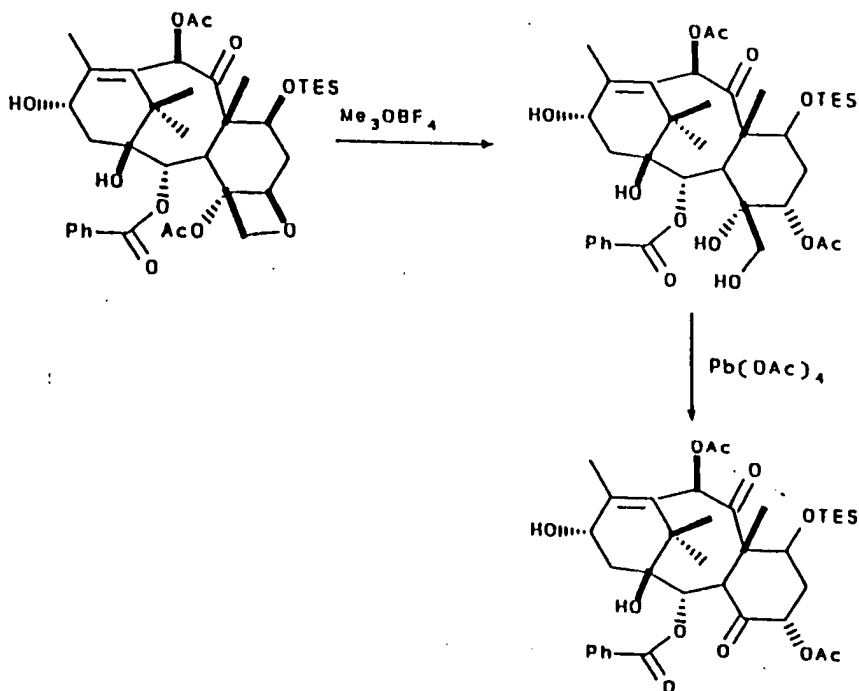
Reaktionsschema 11



[0055] Taxane mit Acyloxy-Substituenten an C7 können wie in Reaktionsschema 11 angegeben hergestellt werden. Danach wird 7,13-geschütztes 10-Oxoderivat 11 durch selektive Entfernung der C13-Schutzgruppe und ihre Ersetzung durch ein Metall, wie Lithium, in sein entsprechendes C13-Alkoxid umgesetzt. Das Alkoxid wird dann mit einem  $\beta$ -Laktam oder einer anderen Seitenketten-Vorstufe umgesetzt. Die anschließende Hydrolyse der C7-Schutzgruppen verursacht eine Wanderung des C7-Hydroxy-Substituenten nach C10, die Wanderung des C10-Oxo-Substituenten nach C9 und die Wanderung des C9-Acyloxy-Substituenten nach C7.

[0056] Natürlich treten sehr verschiedene trizyklische Taxane auf, und durch analoge Behandlungen zu den hier beschriebenen kann eine geeignete Seitenkette an den C13-Sauerstoff dieser Substanzen angehängt werden. Wie in dem Reaktionsschema 12 gezeigt, kann alternativ 7-O-Triethylsilylbaccatin III durch die Einwirkung von Trimethyloxoniumtetrafluorborat in Methylenechlorid-Lösung zu einem trizyklischen Taxan umgesetzt werden. Das Diolprodukt reagiert dann mit Bleitetraacetat zu dem entsprechenden C4-Keton.

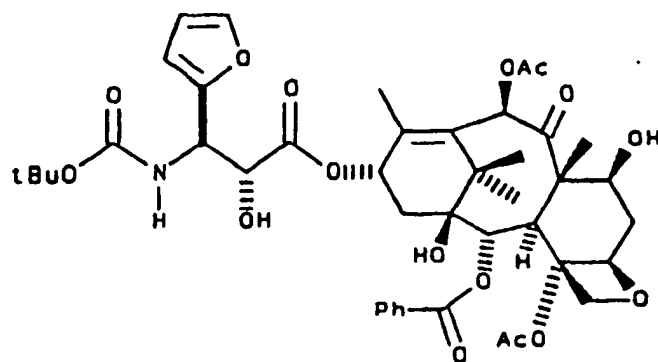
## Reaktionsschema 12



[0057] Kürzlich wurde ein hydroxyliertes Taxan (14-Hydroxy-10-deacetylbaccatin III) in einem Extrakt von Eibennadeln entdeckt (C&EN, Seite 36–37, 12. April 1993). Derivate dieses hydroxylierten Taxans mit den oben beschriebenen verschiedenen funktionellen Gruppen an C2, C4 usw., können bei Einsatz dieses hydroxylierten Taxans ebenfalls hergestellt werden. Ferner kann die C14-Hydroxygruppe zusammen mit der C1-Hydroxygruppe des 10-DAB zu einem 1,2-Carbonat wie in C&EN beschrieben umgesetzt werden, oder sie kann zu verschiedenen Estern oder anderen funktionellen Gruppen umgesetzt werden, wie hier an anderer Stelle in Verbindung mit den Substituenten an C2, C4, C7, C9, C10 und C13 beschrieben wurde.

[0058] Die folgenden Beispiele werden angegeben, um die Erfindung eingehender zu erläutern.

## Beispiel 1 (zum Vergleich)



(31–4)

## Herstellung von N-Debenzoyl-N-(t-butoxycarbonyl)-3'-desphenyl-2'-(3-furyl)taxol

[0059] Zu einer Lösung von 7-Triethylsilylbaccatin III (120 mg, 0,171 mmol) in 1,2 mL THF wurden bei  $-45^\circ\text{C}$  tropfenweise 0,104 ml einer 1,63 M Lösung von nBuLi in Hexan zugesetzt. Nach 0,5 h bei  $-45^\circ\text{C}$  wurde dem Gemisch tropfenweise eine Lösung von cis-1-(t-Butoxycarbonyl)-3-triethylsilyl-4-(2-furyl)azetidin-2-on (314 mg, 0,885 mmol) in 1,2 mL THF zugesetzt. Die Lösung wurde auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt und 1 h auf dieser Temperatur gehalten, bevor 1 ml einer 10%igen Lösung von AcOH in THF zugegeben wurde. Das Gemisch wurde zwischen gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  und 60/40 Ethylacetat/Hexan verteilt. Die Eindampfung der organischen Schicht ergab einen Rückstand, der durch Filtration durch Silicagel gereinigt wurde und 182 mg eines Gemisches ergab, das (2'R,3'S)-2',7-(Bis)-triethylsilyl-N-debenzoyl-N-(t-butoxycarbonyl)-3'-desphenyl-3'-(2-furyl)taxol und eine kleine Menge des (2'S,3'R)-Isomeren enthält.

[0060] Einer Lösung von 182 mg (0,171 mmol) des aus der vorigen Reaktion erhaltenen Gemisches in 11 mL

Acetonitril und 0,55 mL Pyridin wurden bei 0°C 1,7 mL 48%ige wässrige HF zugesetzt. Das Gemisch wurde 3 h bei 0°C und dann 13 h bei 25°C gerührt und zwischen gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Ethylacetat verteilt. Die Eindampfung der Ethylacetatlösung ergab 143 mg Material, das durch Umkristallisation gereinigt wurde und 133,0 mg (93%) N-Debenzoyl-N-(t-butoxycarbonyl)-3'-desphenyl-3'-(2-furyl)taxol ergab.

Schmpkt. 155–156°C;  $(\alpha)_{\text{Na}}^{25} -73.0^\circ$  (c 0.0065, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.11 (d, J = 7.1 Hz, 2H, Benzoat ortho), 7.63–7.46 (m, 3H, arom.), 7.41 (d, J = 1.1 Hz, 1H, Furyl), 6.38–6.31 (m, 2H, Furyl), 6.30 (s; 1H, H10), 6.23 (dd, J = 9.4, 9.4 Hz, 1H, H13), 5.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H2 $\beta$ ), 5.3 (d, J = 9.3 Hz, 1H, NH), 5.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H, H3'), 4.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H, H5), 4.71 (br s, 1H, H2'), 4.42 (m, 1H, H7), 4.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H20 $\alpha$ ), 4.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H20 $\beta$ ), 3.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H3), 3.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 2'OH), 2.56 (m, 1H, H6 $\alpha$ ), 2.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H, 7OH), 2.39 (s, 3H, 4Ac), 2.34 (m, 2H, H14), 2.24 (s, 3H, 10Ac), 1.90 (m, 1H, H6 $\beta$ ), 1.88 (br s, 3H, Me18), 1.70 (s, 1H, 1OH), 1.67 (s, 3H, Me19), 1.34 (s, 9H, t-Butyl), 1.25 (s, 3H, Me17), 1.14 (s, 3H, Me16).

#### Beispiele 2–6

[0061] Unter Benutzung der in Beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise (mit Ausnahme der Substituenten des Azetidin-2-ons und des geschützten Taxans und der Mengen der Reaktanten) wurde eine Reihe von Verbindungen der oben angegebenen Struktur hergestellt, deren X<sub>3</sub>, X<sub>10</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>9a</sub> und R<sub>10a</sub> in der folgenden Tabelle angegeben sind. Wenn nichts anderes angegeben ist, ist R<sub>2</sub> Benzoyloxy, R<sub>7a</sub> ist Hydroxy, R<sub>9a</sub> ist Keto und R<sub>10a</sub> ist Acetoxy. Die Strukturen wurden durch NMR bestätigt.

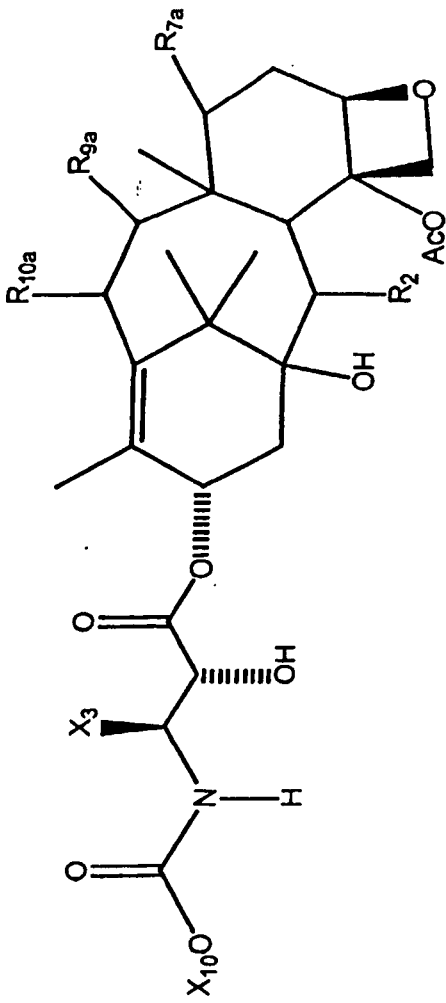


TABELLE 1

Beispiel	Verbindung	X <sub>3</sub>	X <sub>10</sub>	R <sub>10a</sub>	R <sub>9a</sub>	R <sub>7a</sub>	R <sub>2</sub>
2	70-4	Isobutenyl	t-Butyl	HO-	HO-		
3	74-4	Isobutenyl	t-Butyl	Keto	H		
4	75-1	2-Thienyl	t-Butyl	Keto	H		
5	70-2	2-Thienyl	t-Butyl	-OH	-OH		
6	70-3	2-Furyl	t-Butyl	-OH	-OH		

BEISPIEL 7

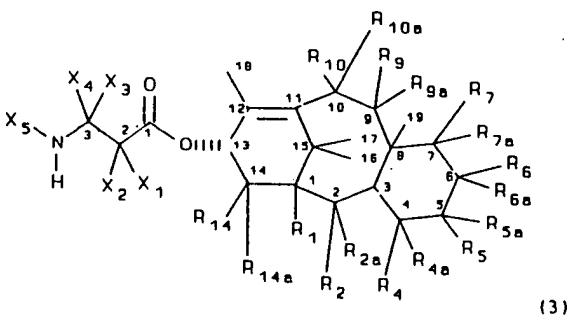
[0062] Die Taxane der vorhergehenden Beispiele wurden in ihrer Cytotoxizitätsaktivität in vitro gegenüber

menschlichen Dickdarmkarzinomzellen HCT-116 bewertet. Die Cytotoxizität wurde in HCT116 und menschl. Dickdarmkarzinomzellen durch XTT(2,3-bis(2-Methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5-[(phenylamino)carbo-nyl]-2H-tetrazoliumhydroxid)-Test bestimmt (Scudiero et al, „Beurteilung einer löslichen Tetrazolium/Formazan-Probe auf Zellwachstum und Arzneimittelempfindlichkeit in einer Kultur unter Benutzung menschlicher und anderer Tumorzellstämme“, Cancer Res. 48: 4827–4833, 1988). Zellen wurden zu 4000 je Schale in Mikroti-terplatten mit 96 Schalen plattiert, und 24 Stunden später wurden Arzneimittel zugesetzt und seriell verdünnt. Die Zellen wurden 72 h bei 37°C bebrütet, worauf der Tetrazoliumfarbstoff XTT zugesetzt wurde. Ein Dehyd-rogenase-Enzym in Lebendzellen reduziert das XTT zu einer Form, die Licht bei 450 nm absorbiert, das quan-tativ spektrophotometriert werden kann. Je größer das Absorbtiionsvermögen, um so größer ist die Anzahl der Lebendzellen. Die Ergebnisse sind ausgedrückt als ein IC<sub>50</sub>; dies ist die Arzneimittelkonzentration, die erforder-lich ist, die Zellproliferation (d. h. Absorbtiionsvermögen bei 450 nm) auf 50% von der der unbehandelten Kontrollzellen zu inhibieren.

[0063] Alle Verbindungen hatten eine IC<sub>50</sub>-Wert von weniger als 0,1, womit angezeigt wurde, dass sie alle cy-totoxisch aktiv waren.

## Patentansprüche

### 1. Taxanderivat mit der Formel



worin

X<sub>1</sub> -OX<sub>6</sub>, -SX<sub>7</sub> oder -NX<sub>8</sub>X<sub>9</sub> ist,

X<sub>2</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Heteroaryl ist,

X<sub>3</sub> und X<sub>4</sub> unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder Heteroaryl sind,

X<sub>5</sub> -COOX<sub>10</sub> ist,

X<sub>6</sub> Wasserstoff ist,

X<sub>7</sub> Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl oder Sulfhydryl-Schutzgruppe ist,

X<sub>8</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl oder heterosubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Heteroaryl ist,

X<sub>9</sub> eine Amino-Schutzgruppe ist,

X<sub>10</sub> t-Butyl ist,

R<sub>1</sub> Wasserstoff, Hydroxy, geschütztes Hydroxy ist oder zusammen mit R<sub>14</sub> ein Carbonat bildet,

R<sub>2</sub> Wasserstoff, Hydroxy, -OCOR<sub>31</sub> ist oder zusammen mit R<sub>2a</sub> ein Oxo bildet,

R<sub>2a</sub> Wasserstoff ist oder zusammen mit R<sub>2</sub> ein Oxo bildet,

R<sub>4</sub> Wasserstoff ist, zusammen mit R<sub>4a</sub> ein Oxo, Oxiran oder Methylen bildet oder zusammen mit R<sub>5a</sub> und den Kohlenstoffatomen, an denen sie hängen, einen Oxetanring bildet,

R<sub>4a</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, Cyano, Hydroxy, -OCOR<sub>30</sub> ist oder zusammen mit R<sub>4</sub> ein Oxo, Oxiran oder Methylen bildet,

R<sub>5</sub> Wasserstoff ist oder zusammen mit R<sub>5a</sub> ein Oxo bildet

R<sub>5a</sub> Wasserstoff, Hydroxy, Acyloxy ist, zusammen mit R<sub>5</sub> ein Oxo bildet oder zusammen mit R<sub>4</sub> und den Kohlenstoffatomen, an denen sie hängen, einen Oxetanring bildet,

R<sub>6</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl oder Hydroxy ist oder zusammen mit R<sub>6a</sub> ein Oxo bildet,

R<sub>6a</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Heteroaryl, Hydroxy ist oder zusammen mit R<sub>6</sub> ein Oxo bildet,

R<sub>7</sub> Wasserstoff ist oder zusammen mit R<sub>7a</sub> ein Oxo bildet,

R<sub>7a</sub> Hydroxy ist oder zusammen mit R<sub>7</sub> ein Oxo bildet,

R<sub>9</sub> Wasserstoff ist,

R<sub>9a</sub> Wasserstoff, Hydroxy oder Acyloxy ist,

R<sub>10</sub> Wasserstoff ist oder zusammen mit R<sub>10a</sub> ein Oxo bildet,

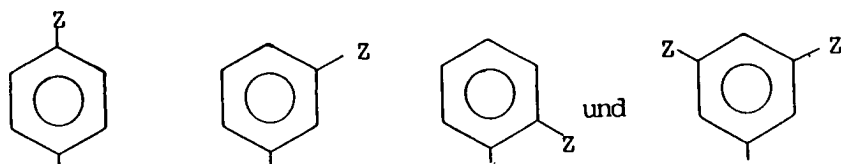
R<sub>10a</sub> Wasserstoff, -OCOR<sub>29</sub> oder Hydroxy ist oder zusammen mit R<sub>10</sub> ein Oxo bildet,

R<sub>14</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, Hydroxy ist oder zusammen mit R<sub>1</sub> ein Carbonat bildet,

$R_{14a}$  Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Heteroaryl ist und  $R_{29}$ ,  $R_{30}$  und  $R_{31}$  unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, monocyclisches Aryl oder monocyclisches Heteroaryl sind.

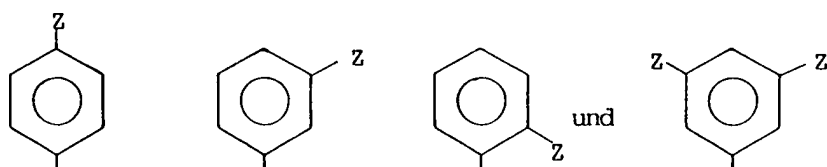
2. Taxanderivat nach Anspruch 1, bei dem  $X_1$  Wasserstoff ist und  $X_3$  Isopropyl, Cyclopropyl, n-Butyl, t-Butyl, Amyl, Cyclobutyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl oder die substituierten Analoga hiervon ist.

3. Taxanderivat nach Anspruch 1, bei dem  $R_{2a}$  Wasserstoff ist und  $R_2$  Hydroxy oder  $-OCOR_{31}$  ist, worin  $R_{31}$  Wasserstoff, Alkyl ist oder aus der aus



bestehenden Gruppe Gruppe ausgewählt ist und Z Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl ist.

4. Taxanderivat nach Anspruch 1, bei dem  $R_4$  zusammen mit  $R_{5a}$  und den Kohlenstoffatomen, an denen sie hängen, einen Oxetanring bildet,  $R_{2a}$  Wasserstoff ist und  $R_2$  Hydroxy oder  $-OCOR_{31}$  ist, worin  $R_{31}$  Wasserstoff oder Alkyl ist oder aus der aus



bestehenden Gruppe ausgewählt ist und Z Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl ist.

5. Taxanderivat nach Anspruch 1, bei dem  $R_9$  Wasserstoff ist und  $R_{9a}$  Wasserstoff, Hydroxy oder Acetoxy ist.

6. Taxanderivat nach Anspruch 1, bei dem  $R_{10a}$  Wasserstoff ist, zusammen mit  $R_{10}$  ein Oxo bildet oder von Hydroxy und Acetoxy verschieden ist.

7. Taxanderivat nach Anspruch 1, bei dem  $X_1$  -OH ist,  $X_2$  Wasserstoff ist,  $X_3$  Isobutenyl ist,  $X_4$  Wasserstoff ist,  $R_1$  -OH ist,  $R_2$  Benzoyloxy ist,  $R_{2a}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_{6a}$ ,  $R_7$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{14}$  und  $R_{14a}$  jeweils Wasserstoff sind,  $R_4$  zusammen mit  $R_{5a}$  und den Kohlenstoffatomen, an denen sie hängen, einen Oxetanring bilden,  $R_{4a}$  Acetoxy ist und  $R_{7a}$ ,  $R_{9a}$  und  $R_{10a}$  jeweils -OH sind.

8. Taxanderivat nach Anspruch 1, bei dem  $X_1$  -OH ist,  $X_2$  Wasserstoff ist,  $X_3$  Isobutenyl ist,  $X_4$  Wasserstoff ist,  $R_1$  -OH ist,  $R_2$  Benzoyloxy ist,  $R_{2a}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_{6a}$ ,  $R_7$ ,  $R_{14}$  und  $R_{14a}$  jeweils Wasserstoff sind,  $R_4$  zusammen mit  $R_{5a}$  und den Kohlenstoffatomen, an denen sie hängen, einen Oxetanring bilden,  $R_{4a}$  Acetoxy ist,  $R_{7a}$  und  $R_{9a}$  jeweils -OH sind und  $R_{10}$  zusammen mit  $R_{10a}$  ein Oxo bildet.

9. Taxanderivat nach Anspruch 1, bei dem  $X_1$  -OH ist,  $X_2$  Wasserstoff ist,  $X_3$  2-Thienyl ist,  $X_4$  Wasserstoff ist,  $R_1$  -OH ist,  $R_2$  Benzoyloxy ist,  $R_{2a}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_{6a}$ ,  $R_7$ ,  $R_{14}$  und  $R_{14a}$  jeweils Wasserstoff sind,  $R_4$  zusammen mit  $R_{5a}$  und den Kohlenstoffatomen, an denen sie hängen, einen Oxetanring bildet,  $R_{4a}$  Acetoxy ist,  $R_{7a}$  und  $R_{9a}$  jeweils -OH sind und  $R_{10}$  zusammen mit  $R_{10a}$  ein Oxo bildet.

10. Taxanderivat nach Anspruch 1, bei dem  $X_1$  -OH ist,  $X_2$  Wasserstoff ist,  $X_3$  2-Thienyl ist,  $X_4$  Wasserstoff ist,  $R_1$  -OH ist,  $R_2$  Benzoyloxy ist,  $R_{2a}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_{6a}$ ,  $R_7$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{14}$  und  $R_{14a}$  jeweils Wasserstoff sind,  $R_4$  zusammen mit  $R_{5a}$  und den Kohlenstoffatomen, an denen sie hängen, einen Oxetanring bildet,  $R_{4a}$  Acetoxy ist und  $R_{7a}$ ,  $R_{9a}$  und  $R_{10a}$  jeweils -OH sind.

11. Taxanderivat nach Anspruch 1, bei dem  $X_1$  -OH ist,  $X_2$  Wasserstoff ist,  $X_3$  2-Furyl ist,  $X_4$  Wasserstoff ist,  $R_1$  -OH ist,  $R_2$  Benzoyloxy ist,  $R_{2a}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_{6a}$ ,  $R_7$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{14}$  und  $R_{14a}$  jeweils Wasserstoff sind,  $R_4$  zusammen mit  $R_{5a}$  und den Kohlenstoffatomen, an denen sie hängen, einen Oxetanring bilden,  $R_{4a}$  Acetoxy ist und  $R_{7a}$ ,  $R_{9a}$

und  $R_{10a}$  jeweils -OH sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen