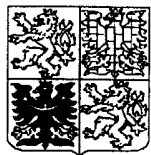


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287 599

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1993 - 2603

(22) Přihlášeno: 01.12.1993

(30) Právo přednosti:

04.12.1992 US 1992/985761

28.09.1993 US 1993/128619

(40) Zveřejněno: 13.07.1994

(Věstník č. 7/1994)

(47) Uděleno: 01.11.2000

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.01.2001

(Věstník č. 1/2001)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 305/14

C 07 D 407/12

A 61 K 31/335

(73) Majitel patentu:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, New
York, NY, US;

(72) Původce vynálezu:

Chen Shu-Hui, Hamden, CT, US;
Farina Vittorio, West Hartford, CT, US;
Roth Gregory, Cheshire, CT, US;
Kadow John, Wallingford, CT, US;

(74) Zástupce:

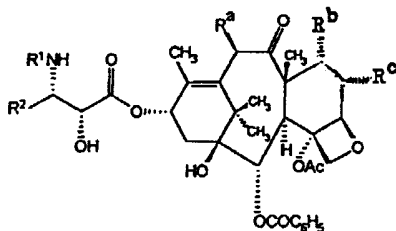
Kalenský Petr JUDr. Společná advokátní kancelář,
Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**6,7-Modifikované deriváty paclitaxelu a způsob
jejich výroby a farmaceutický prostředek s
jejich obsahem**

(57) Anotace:

Paclitaxelové deriváty obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R , R^a , R^b , R^c , R^x a R^z mají specifické významy, a jejich výroba. Látky jsou účinnými léčivými s protinádorovými vlastnostmi, a lze je podávat savcům. Do rozsahu vynálezu jsou zahrnuty farmaceutické přípravky, obsahující tyto látky.



CZ 287599 B6

6,7-Modifikované deriváty paclitaxelu a způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

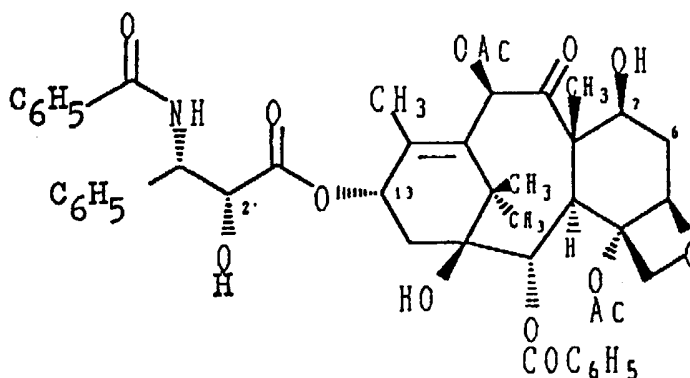
5 Oblast techniky

Předmětem tohoto vynálezu jsou sloučeniny s antitumorovou účinností.

10 Dosavadní stav techniky

Taxol (paclitaxel) byl izolován z kůry kmene tisu krátkolistého (*Taxus brevifolia*), tisovité (*Taxaceae*) a má tuto strukturu; číslování uhlíkových atomů 2', 6-, 7- a 13 jsou zřetelně vyznačena:

15



20

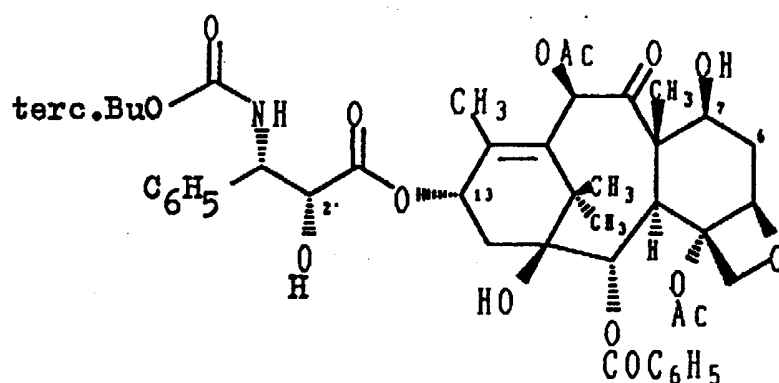
Látka byla právě doporučena k léčení rakoviny vaječníků; další studie, týkající se plic, hrudníku vůbec a střev jsou z hlediska výsledků velmi slibné, viz D. K., a Donehower R. C., Ann. Int. Med. 111, 273 (1989).

25

Paclitaxel se jeví být mezi antimitotickými léky zcela jedinečný tím, že podporuje shlukování stabilních mikrotubulí z tubulinu i za podmínek, které jsou jinak nepříznivé. Lék se váže na mikrotubule, chrání je před depolymerováním, tím rozrušuje rovnováhu tubulin-mikrotubule a v důsledku toho inhibuje mitosu. Výsledky z hlediska mechanismu účinkování, toxikologie, klinické účinnosti atd. paclitaxelu jsou shrnuty v celé řadě sdělením viz například Rowinski a spol.: Taxol, A Novel Investigational Antimicrotubule Agent, J. Natl. Cancer Inst., 82, 1247-1259 (1990).

30

Od zjištění jeho závažné účinnosti při léčbě rakovinových nádorů se v četných laboratořích nastínil program vyvinout analogy paclitaxelu s ještě zlepšeným farmakologickým profilem. Jedním z výsledků těchto programů byla zjištění v souvislosti s objevem taxoteru vzorce:



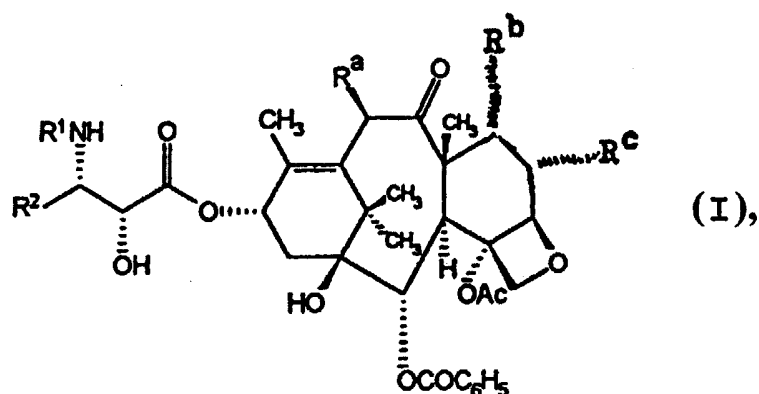
5 viz Biologically Active Taxol Analogues with Deleted A-Ring Side Chain Substituents and Variable C-2' configurations, J. Med. Chem. 34, 1176-1184 (1991); Relationships between the Structure of Taxol Analogues and Their Antimitotic Activity, J. Med. Chem., 34, 992-998 (1991).

Tento vynález se týká strukturně nových derivátů paclitaxelu s protinádorovými účinnostmi.

10

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu jsou deriváty paclitaxelu obecného vzorce I



15

kde

- 16 R^1 znamená skupinu $-\text{COR}^z$, ve které R^z znamená $\text{RO}-$ nebo R ,
- 20 R^2 znamená alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylovou či alkinylovou skupinu vždy se dvěma až šesti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až šesti atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce $-\text{W}-\text{R}^x$, kde W znamená vazbu, alkendiylovou skupinu se dvěma až šesti atomy uhlíku nebo skupinu $-(\text{CH}_2)_t$, ve které index t znamená 1 až 6, a R^x znamená skupinu naftyllovou, fenylovou nebo heteroarylovou, přičemž dále může být skupina R^x substituována jednou až třikrát toutéž nebo různou skupinou alkylovou či alkoxylovou vždy s jedním až šesti atomy uhlíku, halogenem nebo skupinou trifluor-methylovou,
- 25 R^a znamená skupinu $-\text{OCOR}$, H , OH , $-\text{OR}$, $-\text{OSO}_2\text{R}$, $-\text{OCONR}^o\text{R}$, $-\text{OCONHR}$, $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_t\text{R}$, nebo $-\text{OCOOR}$,
- 30

R^b a R^c znamenají v obou případech hydroxylovou skupinu nebo tvoří dohromady vazbu s uhlíkovými atomy, na které jsou vázány,

a dále

5

R a R^o znamenají vzájemně nezávisle alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se dvěma až šesti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až šesti atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se dvěma až šesti atomy uhlíku, nebo skupinu fenylovou, případně substituovanou jednou až třikrát, shodně či různě skupinou alkylovou či alkoxylovou vždy s jedním až šesti atomy uhlíku, halogenem nebo skupinou trifluor-

10

methylovou.

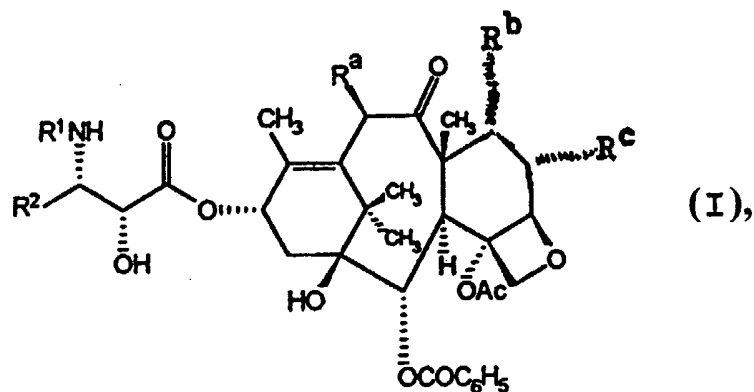
Do tohoto rozsahu spadají rovněž farmaceutické přípravky a způsob léčení nádorů savců použitím sloučeniny obecného vzorce I.

15

Podrobný popis vynálezu

Tento vynález se týká derivátů paclitaxelu obecného vzorce I

20



kde

25 R^1 znamená skupinu obecného vzorce $-COR^z$, ve kterém R^z znamená $RO-$ nebo R ,

R^2 znamená alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylovou či alkinylovou skupinu vždy se dvěma až šesti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až šesti atomy uhlíku, nebo zbytek obecného vzorce $-W-R^x$, kde W znamená vazbu, skupinu alkendiylovou se dvěma až šesti atomy uhlíku nebo skupinu $-(CH_2)_t$, kde index t znamená 1 až 6, a R^x znamená skupinu naftylovou, fenylovou nebo heteroarylovou s tím, že tato skupina R^x může být případně dále substituována jednou až třikrát substituenty, shodnými nebo různými, jako jsou alkylové skupiny s jedním až šesti atomy uhlíku, alkoxylové skupiny s jedním až šesti atomy uhlíku, halogeny či skupina trifluormethylová,

30

35

R^a znamená skupinu $-OCOR$, vodík, skupinu hydroxylovou, $-OR$, $-OSO_2R$, $-OCONR^oR$, $-OCONHR$, $-OCO(CH_2)_tR$ nebo $-OCOOR$,

R^b a R^c znamenají buď v obou případech hydroxylovou skupinu, nebo tvoří s uhlíkovými atomy, na kterých jsou vázány, vazbu,

40

a

R i R^o znamenají vzájemně nezávisle alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylovou či alkinylovou skupinu vždy se dvěma až šesti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až šesti atomy uhlíku, nebo skupinu fenylovou, případně substituovanou jednou až třikrát, shodně nebo různě alkylovou či alkoxylovou skupinou s jedním až šesti atomy uhlíku, halogenem nebo skupinou trifluormethylovou.

Alkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku může být přímá nebo větvená a mezi takové skupiny patří skupina methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, terc.-butylová, n-pentylová, n-hexylová, 3-methylpentylová a další podobné alkylové skupiny. Alkenylová skupina se dvěma až šesti atomy uhlíku může být přímá nebo větvená, jako je skupina vinylová, allylová, 1-propenylová, isopropenylová, 1-butenylová, 2-butenylová, 3-butenylová, methallylová, 1,1-dimethylallylová, 1-hexenylová, 2-hexenylová a podobné skupiny. Cykloalkylovou skupinou se třemi až šesti atomy uhlíku je například skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová nebo cyklohexylová; alkinylové skupiny se dvěma až šesti atomy uhlíku zahrnují přímé či větvené skupiny s trojnou vazbou, jako je skupina ethinylová, propargylová (2-propinylová), 1-propinylová, 3-butylová, 3-butylová, 1-hexinylová, 4-methyl-2-pentylová a podobné. Alkendiyllová skupina se dvěma až šesti atomy uhlíku zahrnuje skupinu například ethylen-1,2-diylovou (vinylenovou), 2-methyl-2-buten-1,4-diylovou, 2-hexen-1,6-diylovou a podobné. Alkylloxylovou (alkoxylovou) skupinou s jedním až šesti atomy uhlíku může být přímá nebo větvená alkyloxylová skupina, jako je skupina methoxylová, ethoxylová, n-propoxylová, isopropoxylová, n-butoxylová, terc.-butoxylová (terc.-butyloxylová), n-pentyloxylová, n-hexyloxylová nebo 3-methylpentyloxylová, abychom jmenovali několik málo. Jako heteroarylové skupiny přicházejí v úvahu pětičlenné aromatické kruhy, obsahující nejméně jeden heteroatom ze skupiny, kterou tvoří kyslík, síra nebo dusík, nejvýše však jeden atom síry, jeden atom kyslíku nebo čtyři atomy dusíku; přicházejí v úvahu rovněž šestičlenné aromatické kruhy s jedním až čtyřmi atomy dusíku. Jako halogen přicházejí v úvahu fluor, chlor, brom nebo jod. Jako příklady heteroarylových skupin lze uvést skupinu thienylovou, furylovou, pyrrolylovou, imidazolylovou, pyrazolylovou, thiazolylovou, isothiazolylovou, oxazolylovou, isoxazolylovou, triazolylovou, thiadiazolylovou, oxadiazolylovou, tetrazolylovou, thiatriazolylovou, oxatriazolylovou, pyridylovou, pyrimidinylovou, pyrazinylovou, pyridazinylovou, triazinylovou, tetrazinylovou a podobné cykly. Výrazem azetidinon se míní azetidin-2-on. V tomto textu všechny symboly, jak již byly definovány, mají stejné významy až do případného nového definování.

Syntézu sloučeniny obecného vzorce I lze provést za použití různých způsobů. Syntetické metody, jejich popis a specifické příklady jsou zde uváděny jen jako doložení všech možností, aniž by omezovaly jakýmkoli způsobem způsoby, jak lze připravit sloučeniny podle tohoto vynálezu, což je možné i jinými způsoby. Zde popisované postupy je možno snadno upravovat a/nebo přizpůsobovat, takže lze připravit další sloučeniny obecného vzorce I, o nichž se zde specificky nejedná.

Podle jednoho provedení lze připravit sloučeniny obecného vzorce Ia postupem dle schématu I. Podle tohoto postupu se dá získat ze sloučeniny vzorce IIa reakcí s DAST sloučenina obecného vzorce IIIa, přičemž reakci je možno provést v celé řadě rozpouštědel, jako je methylenchlorid, tetrahydrofuran (THF), diethylether, toluen nebo jejich jakékoli směsi. Jako vedlejší produkt se při uvedené reakci získá vedle sloučeniny vzorce IIIa sloučenina obecného vzorce IVa a Va. Bylo zjištěno, že nejvyšší poměr sloučeniny obecného vzorce IIIa proti sloučenině IVa nebo Va lze dosáhnout, provádí-li se reakce ve směsi THF a diethyletheru. Po odstranění Cbz-skupiny ze sloučeniny obecného vzorce IIIa se získá sloučenina Ia.

Podle obecnějšího provedení postupu dle schématu II, působí-li se na sloučeninu obecného vzorce Ia činidlem, jež redukuje ester, jako je třeba tetrabutylamoniumborohydrid, odštěpí se C-13-postranní řetězec a vznikne sloučenina vzorce VIa. Reakcí sloučeniny obecného vzorce VIa s azetidinonem obecného vzorce VII v podstatě tímž způsobem, jak se to popisuje ve stupni (a)

schématu IV (viz dále) se dá připravit sloučenina vzorce VIII. Po odstranění krycí skupiny R^3 z hydroxylové funkce se dá takto získat sloučenina vzorce I'.

Skupiny, jež kryjí hydroxylovou funkci, jak se to zde používá, jsou obecně známé obeznámeným na tomto úseku. S výhodou jsou to takové skupiny, které se dají odstranit použitím postupů, které nezpůsobí žádné závažné změny ve zbývající části molekuly. Mezi příklady takových krycích skupin lze uvést skupinu chloracetylovou, methoxymethylovou, 2,2,2-trichlorethyloxymethylovou, 2,2,2-trichlorethyloxykarbonylovou, tetrahydropyranylovou, tetrahydrofuranylovou, terc.-butylovou, benzylovou, p-nitrobenzylovou, p-methoxybenzylovou, difenylmethylovou, trialkylsilylovou s jedním až šesti atomy uhlíku v každé z alkylových skupin, trifenylysilylovou, 1-ethoxyethylovou a podobně.

Za výhodné krycí skupiny hydroxylových funkcí v poloze -2'- paclitaxelu a odpovídajících derivátů lze označit 1-ethoxyethylovou, triethylsilylovou, 2,2,2-trichlorethyloxykarbonylovou a benzyloxykarbonylovou skupinu. Daleko nejvýhodnější skupinou je však benzyloxykarbonylová, kterou lze odstranit pohodlně katalytickou hydrogenolýzou. Další vhodné krycí skupiny, kterých se dá použít, lze nalézt v kapitole 2 knihy „Protecting Groups in Organic Synthesis“, 2. vyd., Theodore W. Greene a Peter G. M. Wuts (John Wiley and Sons, 1991). Na tuto knihu se zde pro úplnost odkazuje.

Podle dalšího obecného provedení je možno provést reakci sloučeniny vzorce II s DAST jako ve stupni (a) schématu I a získá se tím sloučenina vzorce III., viz schéma III. Při zde použitým postupu znamená R^1 skupinu -OCOR, vodík, skupinu -OR, -OR³, -OSO₂R, -OCONR^oR, -OCONHR, -OCOO(CH₂)_nR, nebo -OCOOR. Po odstranění krycí skupiny R^3 , případně krycích skupin R^3 z hydroxylových funkcí se získá takto sloučenina vzorce I².

Četné ze sloučenin obecného vzorce II jsou již známé nebo se dají připravit snadno použitím známých postupů, ať již s malými obměnami nebo bez nich. Tak například sloučenina vzorce II, kde R^1 znamená vodík, se dá připravit podle obecných postupů, popsanych v PCT přihlášce WO 93/06093 (zveřejněno 01.04.1993) na kterou se zde v tomto smyslu odkazuje.

Jako další příklad lze uvést snadnou přípravu sloučenin vzorce II podle postupu ze schématu IV. Ve stupni (a) tohoto schématu se působí na azetidinon vzorce VII sloučeninou vzorce X (derivát III baccatinu), kde R^4 znamená skupinu, jež kryje hydroxylovou funkci. Potřebná skupina azetidinonů vzorce VII je dobře známa. Odpovídající syntézy nebo syntézy sloučenin, ze kterých lze tyto azetidinony připravit, byly popsány, viz Holton v Evr. pat. přihlášce 400 971 A2, zveřejněné 05.12.1990, dále Holton a Evr. pat. přihlášky 0 534 709 A1, 534 708 A1 a 534 707 A1, všechny zveřejněné 31.03.1993, též Holton, PCT přihláška WO 93/06079, zveřejněná 01.04.1993, jakož i Ojima a spol., Tetrahedron 48, č. 34, 6985-7012 (1992), Journal of Org. Chem. 56, 1681-1683 (1991) a Tetrah.Letters 33, č. 39, 5737-5740 (1992), dále Briewa a spol., J. Org. Chem. 58, 1068-1075 (1993), Palomo a spol., Tetrah.Letters 31, č. 44 6429-6432 (1990), Evr. pat. přihláška 552 041, zveřejněná 21.07.1993. Na všechny tyto údaje se zde pro úplnost odkazuje. Způsoby lze snadno upravovat s ohledem na různé obměny a přípravu dalších azetidinonových derivátů v rámci rozsahu obecného vzorce VII, které zde nejsou specificky zmiňovány, aniž je o nich zmínka ve výše uvedených dvanácti literárních zdrojích. Obeznámenému to bude na první pohled jasné.

V evr. pat. přihláškách 400 971 A2, 534 709 A1, 534 707 A1, jakož i v Tetrahedronu 48, č. 34, 6985-7012 (1992), jakož i v Tetrahedr.Letters 34, č. 26, 4149-4152 (1993) jsou rovněž popsány postupy, kdy se na azetidinonový derivát obecného vzorce VII působí v místě hydroxylové skupiny v poloze -3- baccatinu III, nebo derivátu nebo odpovídajícího kovového alkoxidu, takže se tím získají paclitaxelová analoga s obměnami v postranním řetězci v poloze 13. Ve stupni (a) schématu IV je výhodné převést hydroxylovou skupinu v poloze 13 na uhlíkovém atomu na alkoxid kovu před provedením vlastní reakce. Kov řečeného alkoxidu kovu se volí s výhodou ze skupiny kovů Ia nebo IIa. Takový kovový alkoxid se připraví reakcí sloučeniny vzorce II se

silnou kovovou bází, jako je lithiumpdiisopropylamid, alkyllithium s jedním až šesti atomy uhlíku, lithium-bis(trimethylsilyl)-amid, fenyllithium, hydrid sodíku, hydrid draslíku, hydrid lithia nebo některá podobná báze. Použije-li se například alkoxid lithia – je-li to žádoucí – pak se provede reakce sloučeniny vzorce II s n-butyllithiem v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran.

- 5 Sloučeniny obecného vzorce X jsou buď známé, nebo je lze připravit známými postupy, ať již s určitými úpravami, nebo bez nich. Tak například sloučenina obecného vzorce X, kde R^4 znamená triethylsilylovou skupinu a R^1 skupinu acetyloxylovou, je uváděna v americkém patentovém spise 4 924 011, Denis a spol., 08.05.1990. Dále pak s odvoláním na schéma V,
- 10 pokud se působí na sloučeninu obecného vzorce IX látkou RL , $RC(=O)L$, $R(CH_2)_nOC(=O)L$, $ROC(O)L$, LSO_2R , $LCONR^oR$, $LCONHR$, $O=C=N-R$ nebo odpovídajícím anhydridem kterékoli z nich, je-li L typickou skupinou, jež se odštěpí, jako je chlor, brom, mesylová skupina, trifluormethansulfonylová skupina nebo tosylová skupina, pak se získá sloučenina obecného vzorce X^1 , spadající do rozsahu sloučenin obecného vzorce X, R^m , jak se symbol v této
- 15 souvislosti používá, znamená $-OR$, $-OCOR$, $-OSO_2R$, $-OCONR^oR$, $-OCONHR$, $-OCOO(CH_2)_nR$ nebo $-OCOOR$. Při postupu dle schématu V je obvykle nutná přítomnost báze k počáteční deprotonaci protonu z hydroxylové skupiny na C-10. Zvláště vhodnou bází pro stupeň (a) je silná báze, jako je alkyllithium s jedním až šesti atomy uhlíku, lithium-bis(trimethylsilyl)amid a podobné báze, použité v ekvivalentním poměru 1 : 1. Deprotonování bází se
- 20 provádí s výhodou v aprotickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, a za nízké teploty, obvykle v rozmezí od $-40\text{ }^\circ\text{C}$ do $0\text{ }^\circ\text{C}$. Syntéza sloučeniny obecného vzorce IX, kde R^4 znamená triethylsilylovou skupinu, je popsána v americkém patentovém spise 4 924 011, Denis a spol., 08.05.1990. Sloučeniny obecného vzorce IV, kde R^4 znamená jinou skupinu než trialkylsilylovou, jsou buď známé, nebo se dají snadno připravit postupy, které jsou odborníkům jasné.

- 25 Jak je to uvedeno ve schématu VI, dá se připravit sloučenina obecného vzorce I^3 reakcí sloučeniny obecného vzorce XIII s oxidem osmičelým a 4-methylmorfolin-N-oxidem (NMO) s následujícím odstraněním krycí skupiny R^3 na hydroxylové funkci ze sloučeniny obecného vzorce XII.

Schéma I

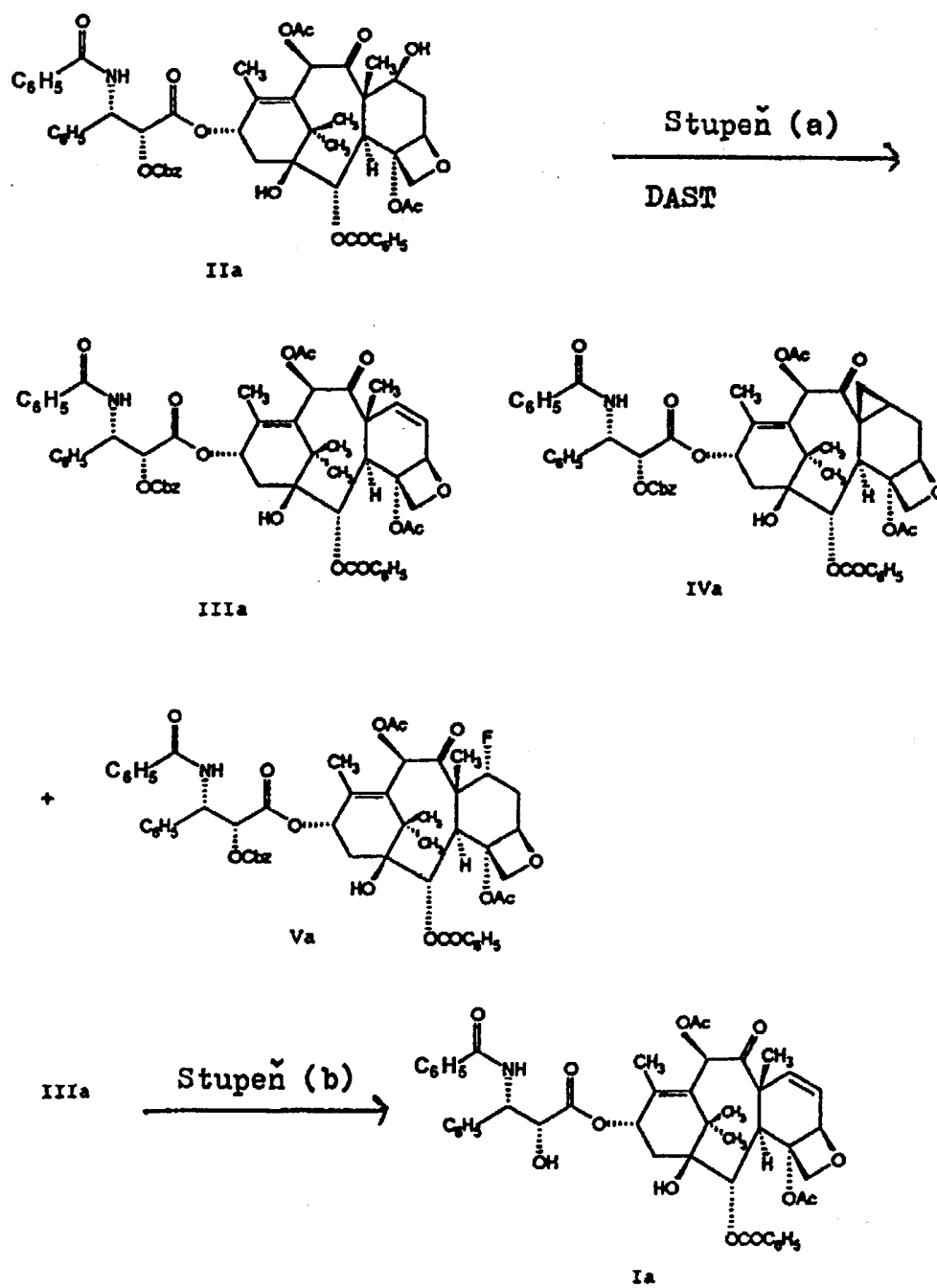


Schéma II

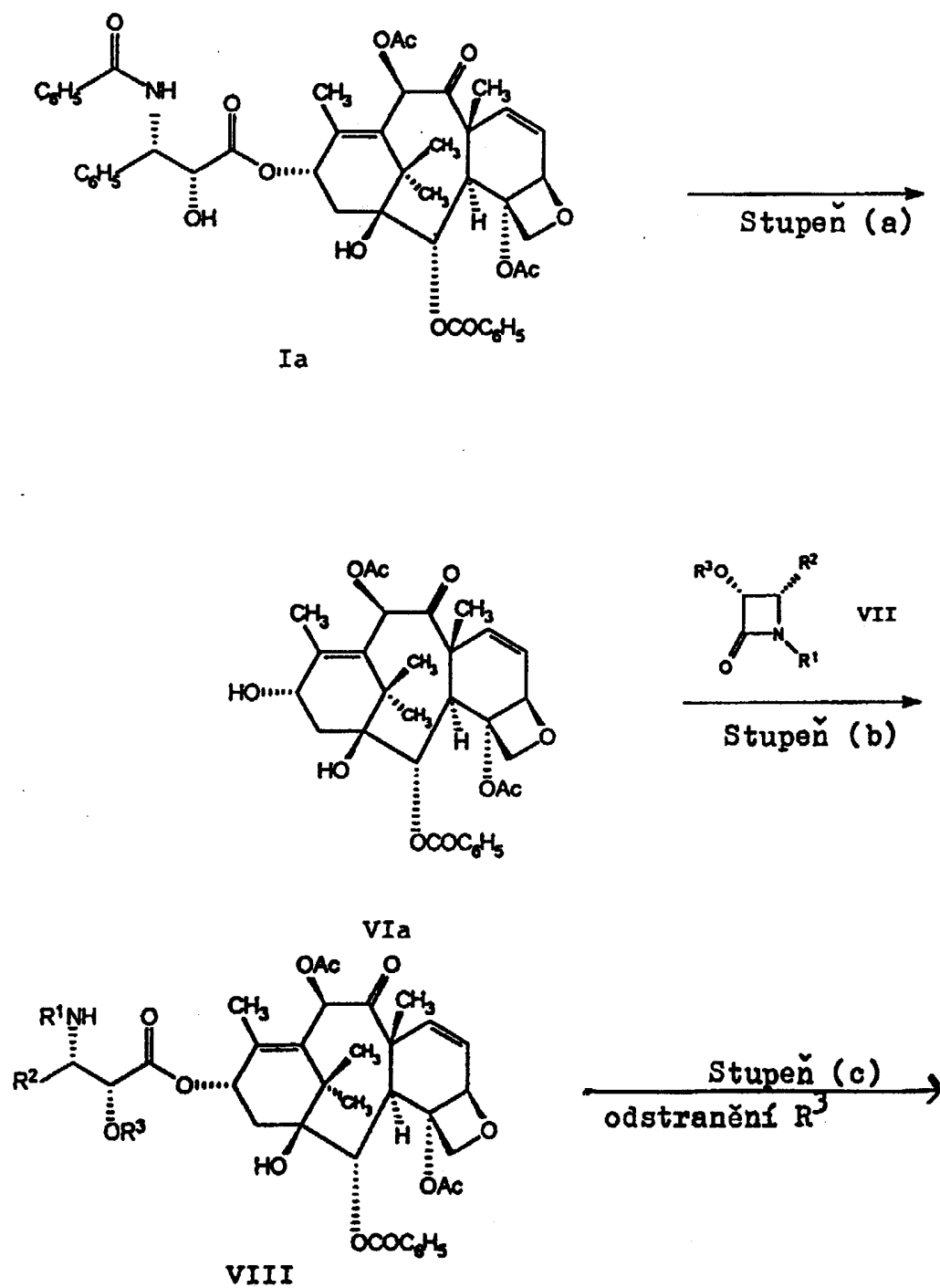


Schéma II - pokračování

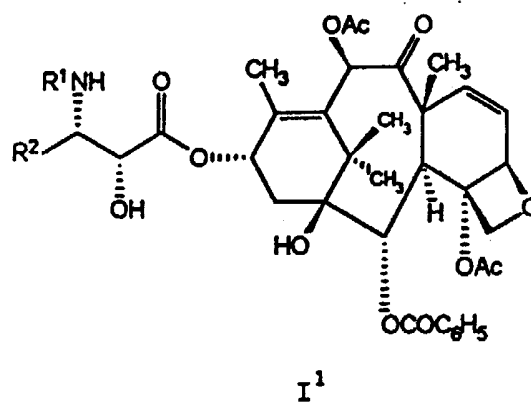


Schéma III

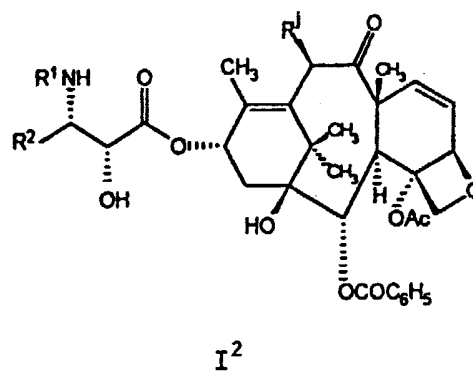
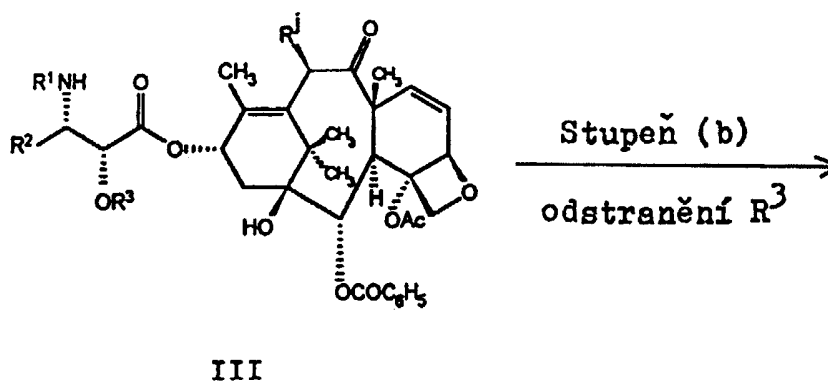
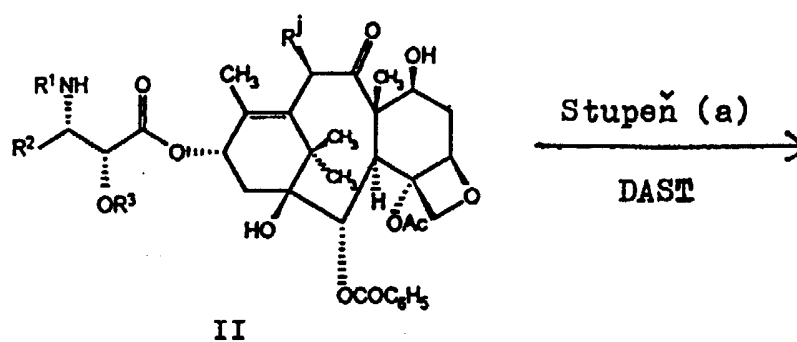


Schéma IV

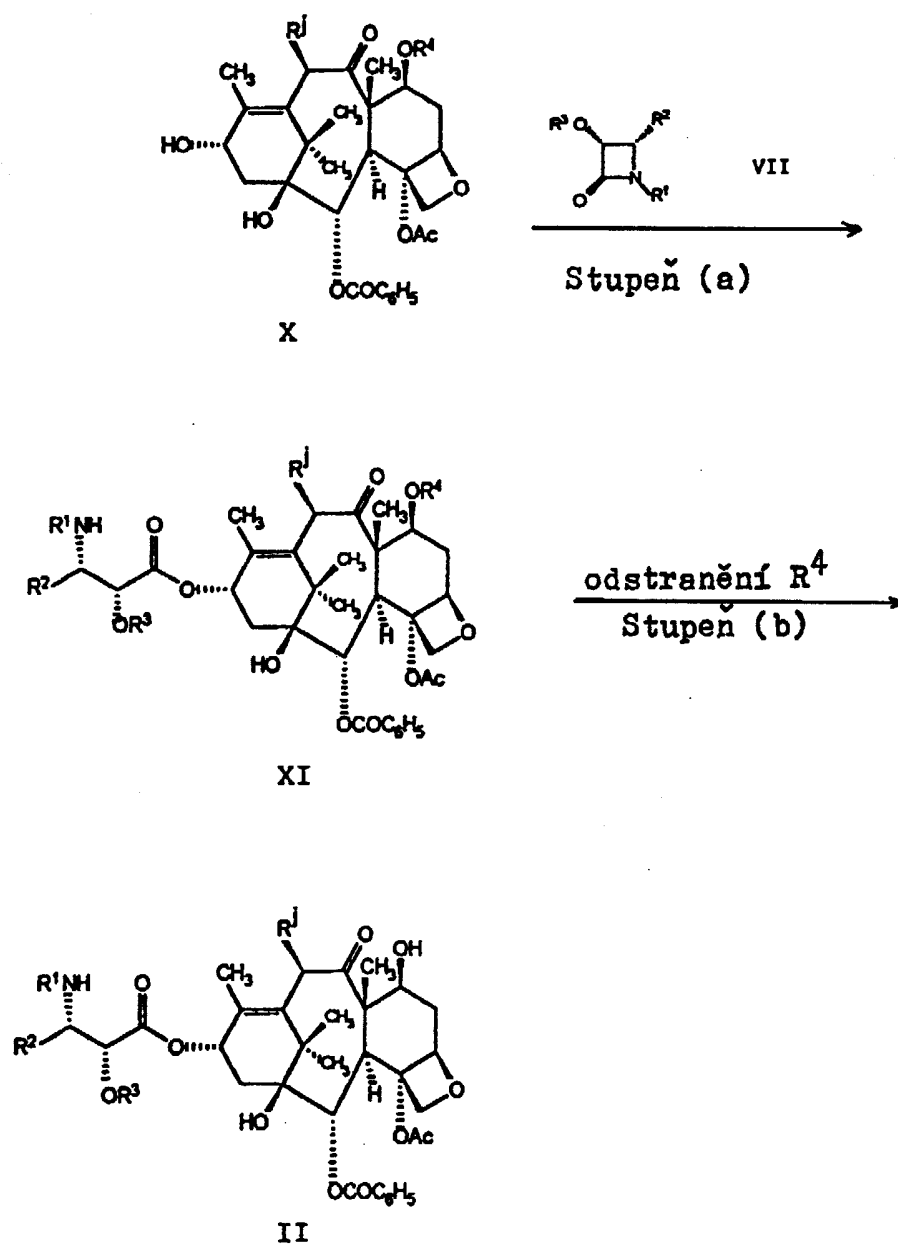
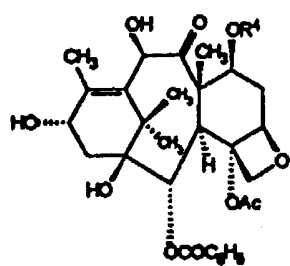
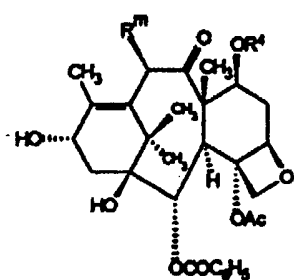
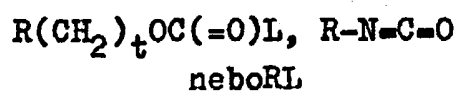
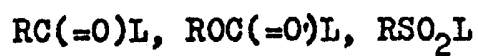


Schéma V

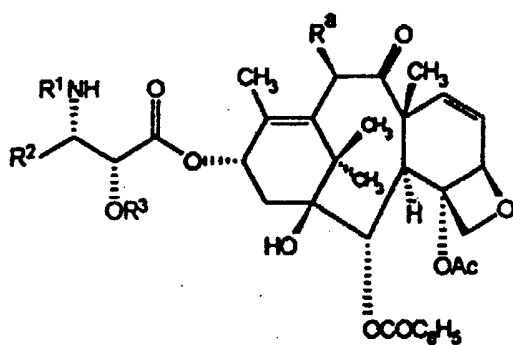


IX



XI

Schéma VI



XIII

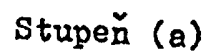
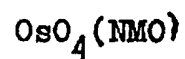
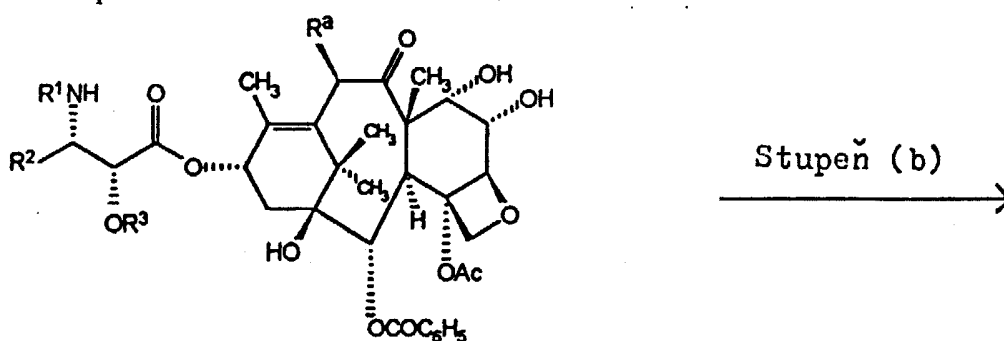
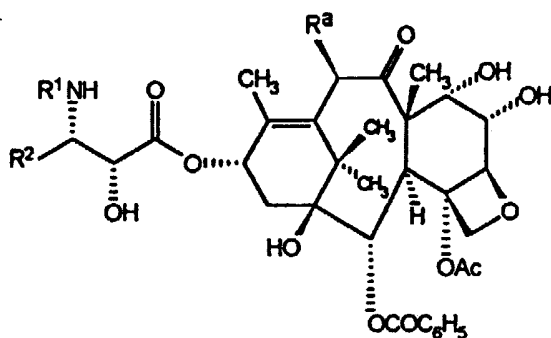


Schéma VI - pokračování



XII

I³

5 Příklady provedení vynálezu

Strukturní vzorce, jak jsou zde použity, zřejmě nejlépe vystihují strukturu sloučenin podle tohoto vynálezu. Nicméně některé ze sloučenin v rozsahu tohoto vynálezu mohou existovat i v dalších tautomerních formách, ve kterých se vodíkový atom přemísť na jiné místo molekuly a v důsledku toho se přeskupí i vazby mezi jednotlivými atomy molekuly. Je třeba tomu rozumět tak, že strukturní vzorce představují a zahrnují všechny tautomerní formy, pokud vůbec mohou existovat.

Následující specifické příklady dokládají syntézu příkladných sloučenin podle tohoto vynálezu a v žádném případě nemají jakkoli omezovat rozsah či zámysl tohoto vynálezu. Postupy lze různě obměňovat tak, aby zahrnovaly sloučeniny podle tohoto vynálezu, i když nejsou specificky citovány. Dále pak malé obměny jimiž lze získat tytéž sloučeniny v poněkud pozměněném způsobu, budou rovněž ihned jasné obeznámeným v tomto oboru.

Všechny hodnoty teplot jsou uváděny ve °C. Spektrální charakteristiky nukleárně magnetické rezonance se vztahují k chemickým posunům (δ) vyjádřeným v částech na milion (ppm). To proti tetramethylsilanu (TMS) jako referenční látce. Relativní prostor různých posunů v protonových NMR-spektrálních údajích odpovídá počtu vodíkových atomů téhož funkčního typu v molekule. Povaha posunů se zřetelem k násobku je uváděna jako široký singlet (bs), široký dublet (bd), široký triplet (bt), široký kvartet (bq), singlet (s), multiplet (m), dublet (d), kvartet (q), triplet (t), dublet dubletu (dd), dublet tripletu (dt), dublet kvartetu (dq). Jako rozpouštědla pro spektra NMR

byly použity DMSO- d_6 (perdeuterodimethylsulfoxid), D_2O (deuterovaná voda), $CDCl_3$ (deuterochloroform) a další deuterovaná běžná rozpouštědla. Infračervená spektra (IR) zahrnují pouze absorpční vlny (cm^{-1}) s funkčními identifikačními hodnotami.

- 5 Celit je chráněná obchodní známka pro infusoriovou hlinku (Johns-Manville Products Corporation).

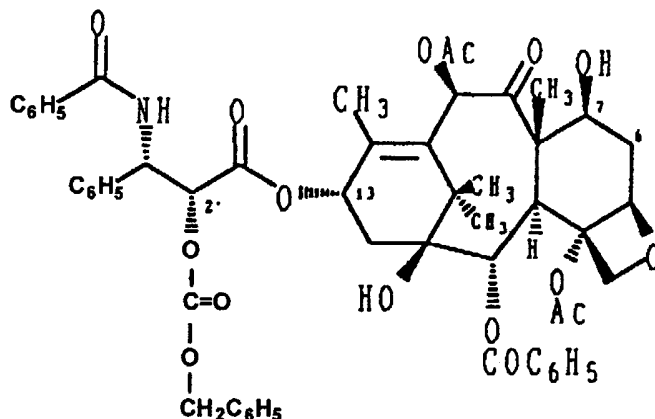
Zkratky, jak jsou zde používány, jsou běžnými zkratkami, používanými vůbec. Některé z nich:

10	MS	hmotová spektroskopie
	HRMS	vysoce rozlišovací hmotová spektroskopie
	DAS	diethylaminothiotrifluorid
	Ac	acetyl
	Ar	aryl
15	DCI	desorpční chemická ionisace
	FAB	rychlé bombardování atomů (fast atom bombardment)
	NOBA	m-nitrobenzylalkohol
	terc.Bu	terc.-butyl
	CBZ	benzyloxykarbonyl
20	Bz	benzoyl
	TES	triethylsilyl

Příklad 1

25

2'-O-(Benzyloxykarbonyl)-paclitaxel (IIa)



- 30 Do roztoku 150 mg (0,176 mmol) paclitaxelu a N,N-diisopropylethylaminu (93 μ l, 0,534 mmol, 3 ekv.) v 4 ml bezvodého methylenchloridu, míchaného za teploty místnosti, se přidává za nezměněné teploty 75 μ l (0,525 mmol, 3 ekv.) benzylesteru kyseliny chloromravenčí, reakční směs se míchá za teploty místnosti 3 hodiny, zahustí se na objem 2 ml a produkt se čistí chromatografií na koloně silikagelu za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu (1:1)
- 35 k eluování; získá se tím 150 mg (0,152 mmol, 86%) sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, IIa ve formě bílého prášku o t.t. 140–150 $^{\circ}C$ (za rozkl.), $[\alpha]_D^{20} -53,5^{\circ}$ (c = 0,2, 95% ethanol),

- 1H -NMR (300 MHz, aceton- d_6) δ ppm: 1,18 (3H, s, 17-H₃), 1,92 (3H, s, 16-H₃), 1,66 (3H, s, 19-H₃), 1,96 (3H, s, 18-H₃), 2,16 (3H, s, 10-OAc), 2,5 (3H, s, 4-OAc), 3,53 (1H, d, J=5,89 Hz, 7-OH, po záměně s D_2O), 3,85 (1H, d, J=7,19 Hz, 3-H), 3,9 (1H, s, 1-OH, po záměně s D_2O), 4,17 (2H, AB_q, 20-H₂), 4,25 (1H, s, 7-H), 4,97 (1H, d, J=9,56 Hz, 5-H), 5,19 (2H, AB_q, OCH₂C₆H₅), 5,54 (1H, d, J=5,5 Hz, 2'-H), 5,68 (1H, d, J=7,13 Hz, 2-H), 6,01 (1H, dd, J=5,5, 9,05 Hz, 3'-H),
- 40

6,17 (1H, bt, $J=9,0$ Hz, 13-H), 6,42 (1H, s, 10-H), 7,28–7,69 (16H, m), 7,87 (2H, „d“, $J = 8$ Hz, 3'-NHCO C_6H_5), 8,14 (2H, „d“, $J=8$ Hz, 2-COOC C_6H_5), 8,55 (1H, d, $J=9,06$ Hz, NH, po záměně s D $_2$ O), MS (FAB-NOBA/NaI + KI) m/e 988 (M+H) $^+$, 1010 (m+Na) $^+$, 1026 (M+K) $^+$, infračervené spektrum (KBr) v max 3448, 1748 (C=O), 1726 (CONH), 1250 (C-O) cm^{-1} , ultrafialové spektrum (MeOH:H $_2$ O, 1:1) λ max: 198 (ϵ 7,3 $\cdot 10^4$), 230 nm (ϵ 2,7 $\cdot 10^4$), HRMS propočteno pro C $_{55}$ H $_{58}$ NO $_{16}$ (MH $^+$): 988,3756 nalezeno: 988,3766

Analýza:

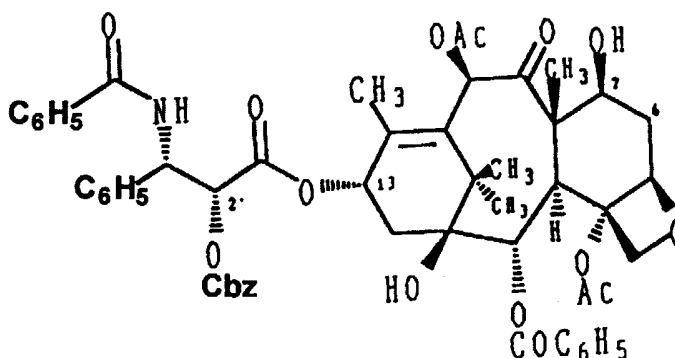
pro C $_{55}$ H $_{57}$ NO $_{16}$ ·H $_2$ O

vypočteno: 65,67 % C, 5,92 % H, 1,40 % N

nalezeno: 65,99 % C, 5,64 % H, 1,33 % N.

Příklad 2

2'-O-Benzoyloxykarbonyl-6,7-dehydropaclitaxel (IIIa)



20

514 mg 2'-O-(Benzyloxykarbonyl)paclitaxelu (IIa) (521 mmol) se rozpustí ve směsi 3 ml tetrahydrofuranu a 6 ml diethyletheru, roztok se ochladí až na -78 °C a přikapává se 0,134 ml (1,040 mmol) DAST. Reakční směs se dále míchá za chlazení na -78 °C 3 hodiny, potom se během noci nechá vystoupit teplota reakční směsi na teplotu místnosti, tím je reakce skončena a rozpouštědlo se z části oddestiluje ve vakuu. Chromatografickým zbytkem za použití 30–40% ethylacetátu v hexanu se získá 73 mg (14,5 %) očekávaného produktu.

25

1H -NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ ppm: 8,15 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 7,63–7,24 (m, 16H), 6,90 (d, záměna, $J=9,3$ Hz), 6,25 (bt, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,05 (dd, $J=9,9$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H), 5,96 (dd, $J_1 = 9,9$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1H), 5,86–5,82 (m, 2H), 5,42 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 5,18–5,09 (m, 3H), 4,37 (AB q, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,48–1,12 (m, 21H, zahrnuje s at 2,44, 3h; 2,18, 3H; 1,86 3H; 1,23 3H; 1,11, 3H);

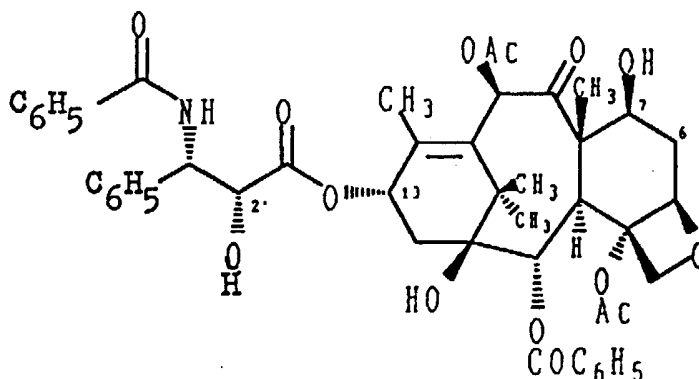
30

^{13}C -NMR (CDCl $_3$, 75 MHz) δ ppm: 205,5, 169,5, 169,1, 167,8, 167,1, 167,0, 154,1, 141,9, 139,9, 136,8, 134,3, 133,7, 133,5, 132,0, 130,2, 129,2, 129,1, 128,9, 128,7, 128,4, 127,2, 126,4, 126,2, 81,2, 81,1, 78,8, 76,9, 76,3, 75,9, 75,7, 71,9, 70,7, 55,4, 52,7, 41,1, 41,4, 35,8, 26,4, 22,8, 22,1, 21,0, 20,8, 20,5, 14,5.

35

Příklad 3

6,7-Dehydropaclitaxel (Ia)



5

V 0,5 ml ethylacetátu se rozpustí 19,6 mg (0,020 mmol) 2'-O-benzyloxykarbonyl-6,7-dehydropaclitaxelu (IIIa), k roztoku se přidá katalytické množství (6,4 mg, 10%, 0,006 mmol) palladia na uhlí a reakční směs se hydrogenolyzuje za obvyklého tlaku. Po 4 hodinách a filtraci se filtrát zahustí, produkt se přečistí chromatografickým eluováním 60%ním ethylacetátem v hexanu. Získá se tím 16,7 mg (98,8 %) očekávaného produktu Ia.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm: 8,14 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,73 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,71–7,24 (m, 11H), 7,00 (d, záměna, J=9,0 Hz, 1H), 6,18 (m, 2H), 6,04 (dd, J₁=9,9 Hz, J₂=5,6 Hz, 1H), 5,86–5,76 (m, 3H), 5,07 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,35 (AB q, J=8,2 Hz, 2H), 3,97 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,53 (d, J=4,8 Hz, 1H), 2,37–1,12 (m, 21H, zahrnující s při 1,36, 3H; 2,21, 3H; 1,71, 3H; 1,22, 3H; 1,13, 3H);

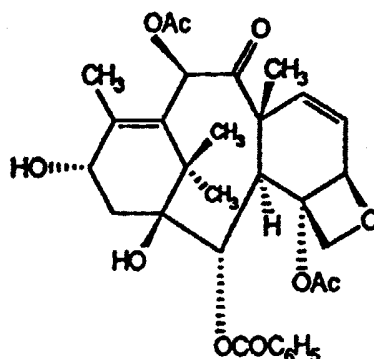
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 205,3, 172,5, 169,7, 169,6, 167,9, 141,1, 139,9, 138,0, 133,9, 133,8, 133,7, 132,0, 130,2, 129,2, 129,0, 128,7, 2, 128,7, 128,3, 127,0, 126,9, 126,3, 81,2, 78,6, 77,2, 76,4, 75,8, 75,5, 73,2, 72,2, 55,5, 54,8, 43,0, 41,6, 35,9, 26,4, 22,7, 21,6, 20,8, 20,3, 14,6;

Mol. spektrum (FAB) 836.

25

Příklad 4

6,7-Dehydrobaccatin III (VIa)



30

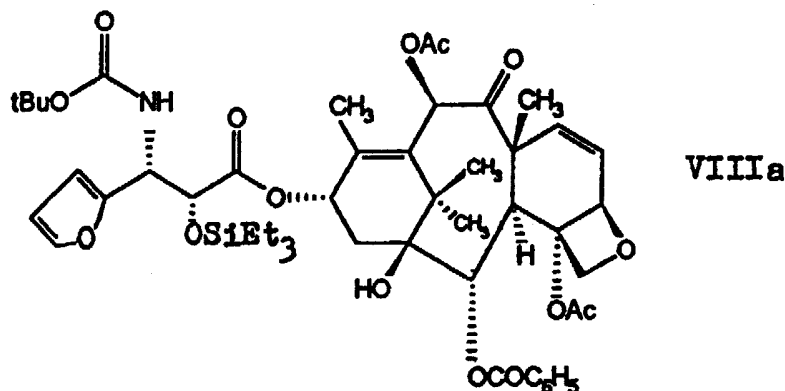
K roztoku 1,13 g (1,35 mmol) 6,7-dehydropaclitaxelu v 60 ml dichlormethanu s obsahem 2% methanolu se přidá 694 mg, (2,70 mmol) tetrabutylamoniumborohydridu a získaná reakční směs se míchá 5 hodin za teploty místnosti. Rozhasí se přidáním 10 ml nasyceného vodného roztoku

chloridu sodného, organický podíl se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahustí. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu (10% ethylacetátu v hexanu), získaná pevná bílá látka se překrystaluje z methanolu (výtěžek 630 mg, 82 %). T.t. 224–230 °C (rozk.).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,15–8,09 (m, 2H), 7,64–7,58 (m, 1H), 7,51–7,45 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,05 (dd, 1H, $J=6,8, 9,0$ Hz), 5,86 (d, 1H, 12,0 Hz), 5,79 (d, 1H, $J=6,0$ Hz), 5,11 (d, 1H, $J=6,0$ Hz), 4,89–4,82 (m, 1H), 4,35 (ABq, 2H, $J=6,0, 36,0$ Hz), 4,09 (d, 1H, $J=6,0$ Hz), 2,35–2,18 (m, 10H, počítaje v to singlety při 2,26, 2,21), 2,01 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,10–1,07 (m, 6H);
- 10 $^{13}\text{C-NMR}$ (75,6 MHz, CDCl_3): δ 205,4, 170,2, 169,5, 166,8, 145,3, 139,7, 133,5, 132,4, 129,8, 129,2, 128,5, 126,1, 81,1, 80,9, 78,9, 78,6, 76,3, 76,2, 75,3, 67,7, 55,4, 44,1, 42,5, 41,6, 38,9, 26,2, 22,6, 20,9, 20,7, 20,1, 14,8, 14,5.

15 Příklad 5

6,7-Dehydro-2'-O-triethylsilyl-3'-(2-furyl)-3'-N-debenzoyl-N-terc.-butoxykarbonylpacitaxel (VIIIa)



20

- Roztok 42,mg (0,074 mmol) 6,7-dehydrobaccatinu v 5 ml suchého tetrahydrofuranu se v inertní atmosféře podchladí na -55 °C v lázni z pevného oxidu uhličitého a acetonu, k roztoku se přidá 0,24 ml, 0,05 M roztoku v tetrahydrofuranu (0,8 mmol) lithiumhexamethyldisilazanu, a to po kapičkách pomocí injekční jehly. Vzniklý bledě žlutý roztok se míchá 5 minut, načež se přidává během 5ti minut roztok 130,8 mg (0,35 mmol) racemického N-terc.-butoxykarbonyl-4-(2-furyl)-azetidinonu (VIIa) v 2 ml tetrahydrofuranu. Chladicí lázeň se nahradí lázní z ledu a solanky a roztok se potom míchá za teploty 0 °C hodinu. Reakční roztok se rozhází přidáním 2 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, zředí se přidáním 25 ml ethylacetátu, a roztok v tomto rozpouštědle se promyje dvakrát vodou (vždy 10 ml). Organický roztok se po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtraci zahustí a jako surový produkt se izoluje takto bezbarvý olej. Týž se čistí chromatografváním na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (7:3) k eluování. Tím se získá produkt ve výtěžku 59,5 mg (86 %) v bezbarvé sklovité formě.

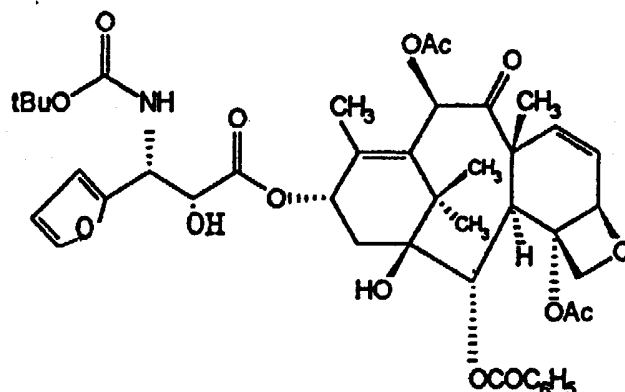
- 35 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz), 7,60–7,37 (m, 3H), 6,35–6,33 (m, 1H), 6,24–6,20 (m, 3H), 6,06 (dd, 1H, $J= 6,0, 9,0$ Hz), 5,87–5,84 (m, 2H), 5,30 (d, 2H, $J= 6,0$ Hz), 5,11 (d, 1H, $J= 3,0$ Hz), 4,75 (s, 1H), 4,36 (ABq, 2H, $J= 6,0, 39,0$ Hz), 4,04 (d, 1H, $J= 6,0$ Hz), 2,47 (s, 3H), 2,45–2,25 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,90–1,14 (m, 23H, se zahrnutím singletů při 1,86, 1,82, 1,34, 1,25, 1,14), 0,87–0,73 (m, 9H), 0,55–0,37 (m, 6H),

40

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,6 MHz, CDCl_3): δ 255, 171,1, 169,5, 166,9, 155,3, 152,0, 142,0, 141,8, 139,9, 133,6, 133,4, 130,1, 129,1, 128,6, 126,1, 110,6, 107,2, 81,2, 80,9, 80,1, 78,7, 76,5, 76,3, 75,9, 76,6, 72,3, 71,9, 55,4, 52,7, 43,0, 41,3, 35,6, 28,1, 26,0, 22,8, 21,9, 20,7, 20,3, 14,5, 6,4, 4,2.

Příklad 6

6,7-Dehydro-3'-(2-furyl)-3'-N-debenzoyl-N-terc.-butoxykarbonylpaclitaxel (Ib)



5

Roztok výchozí látky VIIIa (59,5 mg, 0,063 mmol), s 2'-O-silylované, v 2 ml acetonitrilu se ochladí na 0 °C v lázni z ledu a solanky, do roztoku se přidá 0,5 ml (6 ekv.) 1 N roztoku chlorovodíku a za nezměněné teploty se reakční směs míchá hodinu. Rozpouštědlo se potom oddestiluje ve vakuu a zbytek se rozděluje mezi 25 ml ethylacetátu a 10 ml vody. Organický podíl se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním filtrátu ve vakuu se získá bílá pěna. Tento surový produkt se čistí chromatografickým na silikagelu za použití chloroformu s obsahem 10% acetonitrilu, či methylenchloridu s 10% acetonitrilu k eluování. Ve výtěžku 46 mg (88 %) byl izolován očekávaný produkt ve formě bílé pěny.

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (d, 2H, $J=6,0$ Hz), 7,62–7,46 (m, 3H), 6,37–6,30 (m, 2H), 6,31–6,20 (m, 2H), 6,06 (dd, 1H, $J = 6,0, 12,0$ Hz), 5,87–5,83 (m, 2H), 5,35–5,23 (m, 2H), 5,10 (d, 1H, $J=6,0$ Hz), 4,70 (s, 1H), 4,37 (ABq, 2H, $J = 9,0, 42,0$ Hz), 4,02 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 3,31 (bs, 1H), 2,40–1,15 (m, 31H, počítaje v to singlety při 2,40, 2,23, 1,85, 1,79, 1,35, 1,25, 1,15);

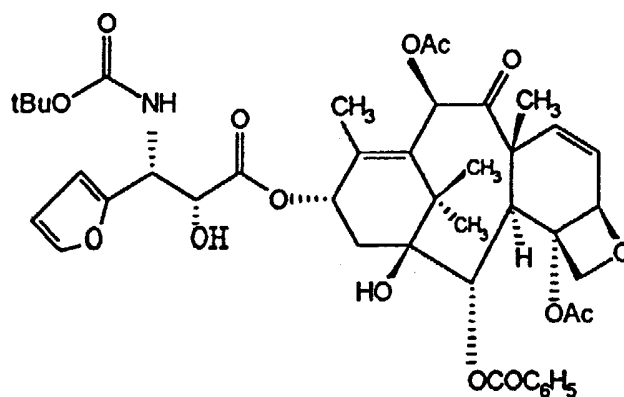
20

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3): δ 205,2, 169,4, 166,9, 142,3, 141,3, 139,7, 133,5, 130,0, 129,0, 128,5, 126,1, 110,5, 107,2, 81,1, 80,9, 78,5, 76,2, 75,7, 75,4, 72,2, 71,6, 55,3, 51,5, 42,9, 41,4, 35,5, 28,0, 26,0, 26,0,25, 21,6, 20,6, 20,1, 14,4. Hmotnostní váha, vypočteno pro MH^+ $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{HO}_{15}$: 822,3337, nalezeno: 822,3364

25

Příklad 7

6,7-Dehydro-3'-(2-furyl)-paclitaxel (Ic)



Roztok 191,4 mg (0,33 mmol) 6,7-dehydrobaccatinu III (VIa) v 5 ml tetrahydrofuranu se propláchne inertním plynem a v lázni z pevného oxidu uhličitého a acetonu se vychladí na -55 °C. Po kapkách pomocí injekční stříkačky se do roztoku přidává 0,4 ml (0,4 mmol) 1 M roztok lithiumhexamethyldisilazanu v hexanu a vzniklý bledě žlutý roztok se míchá 5 minut, načež se přidává během 5ti minut 2 ml tetrahydrofuranového roztoku 150,0 mg (0,4 mmol) (3R,4S)-N-benzoyl-4-(2-furyl)azetidionu (VIIa)'. Chladicí lázeň se zamění za lázeň z ledu a solanky a reakční směs se míchá hodinu při teplotě 0 °C. Potom se reakční směs rozloží přidáním 2 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, zředí se přidáním 25 ml ethylacetátu a roztok se promyje dvakrát po 10 ml vody. Organický podíl se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahuštěním izoluje ve formě surového bezbarvého oleje 6,7-dehydro-2'-O-triethylsilyl-3'-(2-furyl)-paclitaxel.

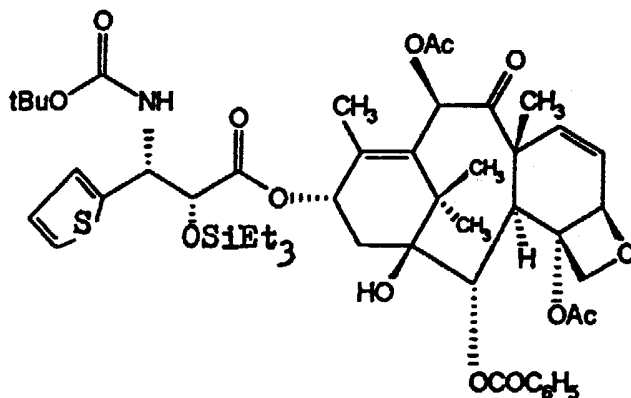
Roztok 189 mg surového 6,7-dehydro-2'-O-triethylsilyl-3'-(2-furyl)-paclitaxelu v 2 ml acetonitrilu se ochladí v lázni z ledu a solanky na 0 °C a po přidání 0,5 ml 1 N roztoku chlorovodíku se reakční směs míchá za uvedené teploty hodinu. Dále se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se rozděljuje mezi 25 ml ethylacetátu a 10 ml vody. Organický roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahuštěním získá bílá pěna. Tento surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití 20% acetonitrilu v methylenchloridu k eluování. Sloučenina, jejíž složení je uvedeno v nadpise, se izoluje jako bílá pěna ve výtěžku 140 mg, 51 %.

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,61–7,37 (m, 6H), 6,92 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,38 (d, 2H, J = 1,3 Hz), 6,21 (s, 2H, J = 6,0, 9,0 Hz), 5,89–5,84 (m, 2H), 5,10 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,80 (dd, 1H, J = 3,0, 6,0 Hz), 4,36 (ABq, 2H, J = 9,0, 36,0 Hz), 4,01 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 3,58 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 2,43–1,74 (m, 17H, počítaje v to singlety při 2,22, 1,99, 1,86, 1,76), 1,23–1,10 (m, 6H, počítaje v to singlety při 1,23 a 1,14);

¹³C-NMR-spektrum (75,6 MHz, CDCl₃): δ 205,1, 172,0, 169,6, 169,4, 166,9, 166,8, 150,7, 142,5, 141,0, 139,7, 133,8, 133,6, 133,2, 131,9, 130,0, 129,0, 128,5, 126,9, 126,1, 110,6, 107,8, 81,1, 81,0, 78,4, 76,3, 75,7, 75,4, 72,1, 71,5, 55,3, 50,0, 42,9, 41,5, 35,7, 26,9, 26,2, 22,5, 21,5, 20,6, 20,2, 14,4.

35 Příklad 8

6,7-Dehydro-2'-O-triethylsilyl-3'-(2-thienyl)-3'-N-debenzoyl-N-terc.-butoxykarbonyl-paclitaxel (VIIIb)



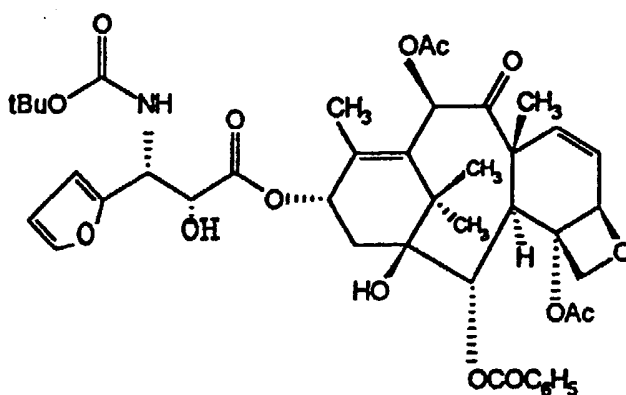
Sloučenina, jejíž složení je uvedeno v nadpise, se připraví podobným postupem jako sloučeniny VIIIa v příkladu 5.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,63–7,58 (m, 1H), 7,49 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 7,26–7,23 (m, 1H), 6,99–6,93 (m, 2H), 6,23–6,19 (m, 2H), 6,06 (dd, 1H, J = 3,0, 9,0 Hz), 5,87–5,84 (m, 2H), 5,52–5,40 (m, 2H), 5,10 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,55 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 4,38 (ABq, 2H, J = 9,0, 42,0 Hz), 4,03 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 2,47–2,20 (m, 8H, počítaje v to singlety při 2,42 a 2,22), 1,88–1,73 (m, 7H, počítaje v to singlety při 1,86, 1,81), 1,43–1,14 (m, 15 H, počítaje v to singlety při 1,32, 1,26, 1,14), 0,90–0,81 (m, 9H), 0,59–0,42 (m, 6H).

¹³C-NMR (75,6 MHz, CDCl₃): δ 205,4, 171,0, 169,5, 169,2, 166,9, 141,9, 139,9, 133,6, 133,4, 130,1, 129,1, 128,6, 126,8, 126,1, 124,6, 124,5, 81,2, 81,0, 78,7, 76,2, 75,8, 75,7, 75,2, 71,2, 55,1, 53,7, 43,0, 41,3, 35,7, 28,1, 26,1, 22,9, 22,0, 20,7, 20,4, 14,5, 6,5, 4,4.

Příklad 9

6,7-Dehydro-3'-(2-thienyl)-3'-N-debenzoyl-N-terc.-butoxykarbonyl-paclitaxel (Id)



Sloučenina, jak je uvedena v nadpise, byla připravena podobně, jako sloučenina 1B v příkladu 6.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,63–7,58 (m, 1H), 7,49 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 7,26–7,24 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,99–6,96 (m, 1H), 6,22–6,19 (m, 2H), 6,04 (dd, 1H, J = 3,0, 10,0 Hz), 5,86–5,81 (m, 2H), 5,47–5,37 (m, 2H), 5,08 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,61 (dd, 1H, J = 2,1, 5,4 Hz), 4,35 (ABq, 2H, J = 8,1, 39,0 Hz), 4,00 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 3,56–3,53 (m, 1H), 2,37–2,20 (m, 8H, počítaje v to singlety při 1,96, 1,86, 1,75), 1,39–1,14 (m, 15H, počítaje v to singlety při 1,33, 1,24, 1,14);

¹³C-NMR (75,6 MHz, CDCl₃): δ 205,2, 169,5, 169,4, 166,9, 154,9, 141,3, 139,8, 133,7, 133,6, 133,5, 130,1, 129,9, 129,1, 128,6, 126,9, 126,2, 125,3, 125,2, 81,1, 81,0, 80,3, 78,5, 76,3, 75,8, 75,5, 73,3, 72,3, 55,4, 52,7, 43,0, 41,5, 35,6, 28,1, 26,2, 22,6, 21,6, 20,7, 20,2, 14,4.

Příklad 10

Příprava hydrobenzamidů, C₆H₅CH(-N=CHC₆H₅)₂

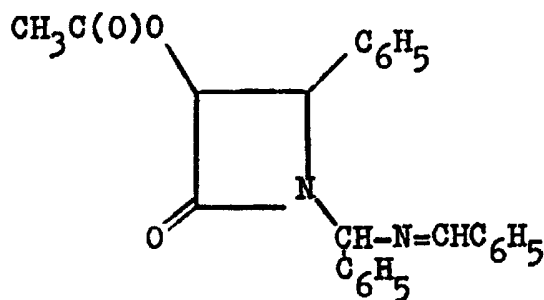
Do tříhrdlé baňky objemu 3 l s mechanickým míchadlem a teploměrem se vnese litr (14,8 mol) koncentrovaného (asi 30%) amoniaku a v jedné dávce se přidá roztok 265 g (2,50 mol) benzaldehydu v 500 ml 2-propanolu. Reakční směs se potom míchá energicky 43 hodin za teploty kolem 22 °C, vzniklá suspenze se filtruje a podíl na filtru se promyje za použití litru vody. Po sušení ve vakuu se takto získá 242,4 g hydrobenzamidů jako bílá pevná látka o t.t. 100–102 °C, odpovídá to výtěžku 97,4 %.

Podle právě popsaného způsobu lze připravit bis-iminy obecného vzorce $R^2CH-(N=CHR^2)_2$:

tedy například hydrofuramid ($R^2 = 2\text{-furyl}$),
hydrothienamid ($R = 2\text{-thienyl}$).

Příklad 11

(±)-cis-3-Acetoxy-1-(fenyl)(benzylidenimino)-methyl-4-fenylazetidin-2-on (XIVa)



Použije se litrová tříhrdlá baňka s teploměrem, magnetickým mícháním a kapací nálevkou, naplní se 30,00 g (100,5 mmol) hydrobenzamidů a 150 ml ethylacetátu. Za míchání a pod argonem se reakční směs ochladí na 5 °C, přidá se 16,8 ml (121 mmol) triethylaminu a dále se během 90ti minut přikapává roztok 12,4 ml (116 mmol) acetoxyacetylchloridu v 300 ml ethylacetátu. Reakční směs se ponechá 16 hodin za uvedené teploty, potom se během 90 minut nechá teplota vystoupit na 20 °C, dále se v děliči oddělí organický podíl, který se promývá postupně za použití 150 ml a 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, 120 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 120 ml solanky. Pro charakterizační účely lze v tomto stupni izolovat sloučeninu, jak je uvedená v nadpise, a to vysušením organické fáze bezvodým síranem hořečnatým, s následujícím oddestilováním rozpouštědla ve vakuu po filtraci. Získá se tím očekávaná látka jako surový produkt ve formě červené sklovité hmoty, a to v kvantitativním výtěžku.

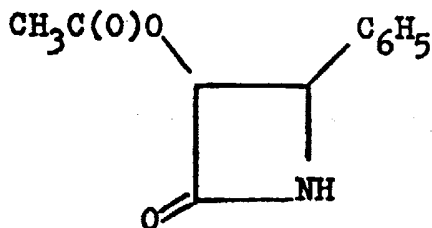
Čistota podle vysokotlakové kapalinové chromatografie: 87,9 % (směs diastereoisomerů 1 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,45 (s, 1H, N=H), 7,80–7,85 (m, 1H, C_6H_5), 7,60–7,65 (m, 1H, C_6H_5), 7,26–7,50 (m, 9H, C_6H_5), 7,00–7,10 (m, 4H, C_6H_5), 6,28 (s, 0,5 H, NHCN), 6,23 (s, 0,5H, NCHN), 5,81 (d, $J = 4,8$ Hz, 0,5 M, H-3), 5,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 0,5 H, H-3), 5,30 (d, $J = 4,8$ Hz, 0,5 H, H-4), 4,75 (d, $J = 4,8$ Hz, 0,5 H, H-4), 1,63 (s, 3H, CH_3CO).

IČ-spektrum (KBr): ν (cm^{-1}) = 1763 (C=O), 1641 (C=N), ultrafialové spektrum v methanolu λ_{max} (nm) = 216, 252.

Příklad 12

(±)-cis-3-acetoxy-4-fenylazetidin-2-on (XVa)



5

Roztok sloučeniny z příkladu 11 v 500 ml ethylacetátu se přepraví z reakční nádoby opatrně a pod argonem do Parrova tlakového zařízení objemu 2 l, kde je 6,00 g 10% palladia na aktivním uhlí. Po 20 hodin se tato směs hydrogenuje za tlaku 0,4 MPa, načež se katalyzátor odfiltruje
 10 vrstvou celitu. Podíl na filtru se rozmíchá do 200 ml ethylacetátu, v míchání se pokračuje 10 minut, opět se filtruje a podíl na filtru se propláchne použitím 100 ml ethylacetátu. Filtráty v organickém rozpouštědle se spojí, vše se promyje za použití 300 ml 10% roztoku chlorovodíku, načež se obě vrstvy filtrují nučí se slinutého skla, tím se odstraní bílá sraženina hydrochloridu dibenzylaminu, a ta se promyje použitím 100 ml ethylacetátu. Obě fáze se oddělí a organická
 15 vrstva se promyje dalším podílem 200 ml 10% chlorovodíku. Spojené extrakty do chlorovodíkové kyseliny se promyjí použitím 200 ml ethylacetátu, spojený organický roztok se promyje použitím 200 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlitanu sodného a 250 ml solanky. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním ve vakuu na objem 75 ml se získá zbytek, který se ochladí na 4 °C, vysrážený produkt se odsaje, promyje na filtru
 20 hexanem (200 ml) a získá se tak po vysušení 16,12 g (78,1 %, přepočteno na hydrobenzamid) sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, ve formě bílých jehliček. T.t. = 150–151 °C. Čistota dle vysokotlakové kapalinové chromatografie: 99,8 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,30–7,38 (m, 5H, C₆H₅), 6,54 (bs, zaměnitelné, 1H, NH), 5,87
 25 (dd, J = 2,7, 4,7 Hz, 1H, H-3), 5,04 (d, J = 4,7 Hz, 1H, H-4), 1,67 (s, 3H, CH₃CO);

Infračervené spektrum (KBr): ν (cm⁻¹) = 3210 (N-H), 1755, 1720 (C=O), KF: 0,17 %.

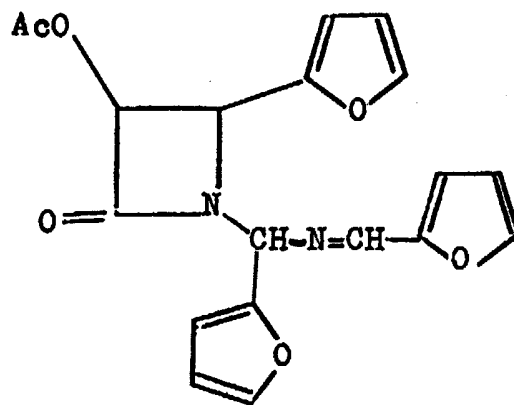
Analýza:
 30 pro C₁₁H₁₁NO₃

vypočteno: 64,38 % C, 5,40 % H, 6,83 % N
 nalezeno: 64,07 % C, 5,34 % H, 6,77 % N.

Příklad 13

(±)-cis-3-Acetoxy-1-[(2-furyl)-(2-furylmethylenimino)methyl]-4-(2-furyl)azetidin-2-on
(XIVb)

5



Sloučenina, jak je uveden v nadpise, se připraví použitím postupu, popsaného v příkladu 11 s tou změnou, že se použije místo hydrobenzamidu hydrofuramid a reakce se provede v měřítku 18,6 mmol (místo 100 mmol). Takže z 5,00 g (18,6 mmol) hydrofuramidu, 3,11 ml (22,3 mmol) triethylaminu a 2,30 ml (21,4 mmol) acetoxyacetylchloridu se získá 6,192 g (90,4 %) sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, to ve formě bledě načervenalého sirupu. Jde o směs diastereoisomerů (1:1).

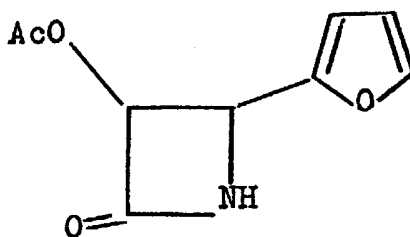
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 8,211 (s, 0,5 H, N=CH), 8,208 (s, 0,5H, N=CH), 7,14–7,59 (m, 3H, furyl), 6,90 (d, J=3,5 Hz, 0,5H, furyl), 6,83 (d, J=3,5 Hz, 0,5H, furyl), 6,10–6,53 (m, 6H, furyl, NCHN), 5,90 (d, J=4,9 Hz, 0,5 H, H-3), 5,86 (d, J=4,8 Hz, 0,5H, H-3), 5,35 (d, J=4,8 Hz, 0,5H, H-4), 4,90 (d, J=4,9 Hz, 0,5H, H-4), 1,91 (s, 1,5H, CH₃CO), 1,88 (s, 1,5H, CH₃CO).

Infračervené spektrum (film): ν (cm⁻¹) = 1778, 1753 (c=O), 1641 (C=N).

Ultrafialové spektrum λ_{max} (nm) = 220, 278.

Příklad 14

(±)cis-3-(Acetoxy)-4-(2-furyl)-azetidin-2-on (XVb)



30

Sloučenina, jak je uvedena v nadpise, se připraví postupem podle příkladu 12 s tou změnou, že se produkt izoluje pomocí preparativní chromatografie na tenké vrstvě a reakce se provádí v měřítku 2,7 mmol, přepočteno na původní množství hydrofuramidu. Takže surový produkt z příkladu 13 (1,00 g) se opět rozpustí v 50 ml ethylacetátu, přidá se 150 mg 10% palladia na uhlí, a surový produkt se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě (2mm silikagelu) za eluování směsí ethylacetátu a hexanu (1:1). Sloučenina, jejíž složení je uvedeno v nadpise, se získá ve výtěžku

35

386 mg (65,8, celkový výtěžek přepočteno na hydrofuramid) a to ve formě žluté pevné látky, kterou lze překrystalovat ze směsi ethylacetátu a hexanu. T.t. 118–119 °C. Čistota dle vysokotlakové kapalinové chromatografie: 99,4 %.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,44 (t, $J = 1,3$ Hz, 2H, furyl), 6,39 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H, furyl), 6,21 (bs, zaměnitelné, 1H, NH), 5,88 (dd, $J = 2,2, 4,6$ Hz, 1H, H-3), 5,05 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H-4), 1,92 (s, 3H, CH_3CO).

Infračervené spektrum (KBr) ν (cm^{-1}) = 3203 (N-H), 1756, 1726 (C=O).

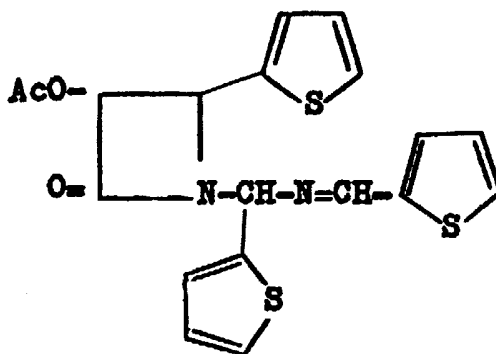
10

Ultrafialové spektrum (methanol) λ_{max} (nm) = 222.

Příklad 15

15

(±)-cis-3-Acetoxy-1-[(2-thienyl)-(2-thienylmetylenimino)methyl]-4-(2-thienyl)-azetidin-2-on (XIVc)



20

Sloučenina, jak je uvedena v nadpise, se připraví postupem podle příkladu 11 s tou změnou, že se místo hydrobenzamidu použije hydrothienamid. Takže z 30 g (94,7 mmol) hydrothienamidu, 15,84 ml triethylaminu (114 mmol) a 11,6 ml (108 mmol) acetoxyacetylchloridu se připraví požadovaná sloučenina jako vazký olej. Produktem je směs diastereoisomerů.

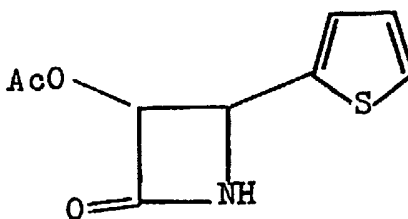
25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,52 (s, 1H), 8,502 (s, 1H), 7,51–6,7 (m, 18H), 7,09 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,81–6,74 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,59 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

30

Příklad 16

(±)-cis-3-Acetoxy-4-(2-thienyl)azetidin-3-on (XVc)



35

70% vodný roztok kyseliny octové (0,35 ml ledové kyseliny octové a 0,15 ml vody) se přidá naráz do míchaného roztoku 0,411 g (1,03 mmol) sloučeniny XIVc v 2,93 ml dichlormethanu za

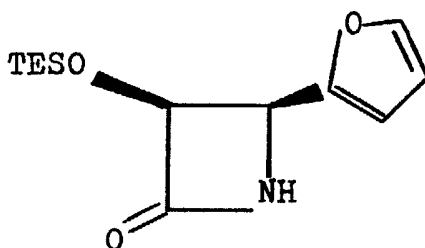
teploty 25 °C. Reakční směs se vyhřeje do varu pod zpětným chladičem, míchá se takto 2,5 hodin, zředí se přidáním 50 ml dichlormethanu a roztok se promyje dvěma dávkami po 75 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom za použití 50 ml nasycené solanky. Dále se organický extrakt zahustí ve vakuu, zbude hnědý olej, ten se rozpustí v nejmen-

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,32 (dd, J=4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,75 (bs, 1H), 5,86 (dd, J=4,6, 2,7 Hz, 1H), 5,27 (d, J=5,3 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 169,3, 165,5, 138,4, 127,1, 127,07, 126,2, 78,3, 54,0, 20,0.

Příklad 17

(±)-cis-3-Triethylsilyloxy-4-(2-furyl)-azetidin-2-on (XVIa)



3,78 g (19,4 mmol) acetoxylaktamu XVb v 60 ml methanolu se míchá 90 minut s 20 mg (0,14 mmol) uhličitanu draselného, roztok se neutralizuje pomocí Dowex-u 50W-X8, filtruje se, filtrát se zahustí, zbytek se rozpustí v 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu a po ochlazení na 0 °C a přidání 1,44 g (21,2 mmol) imidazolu a 3,4 ml (20,2 mmol) TESCI (triethylsilylchloridu) se reakční směs míchá 30 minut. Po zředění ethylacetátem se organický roztok promyje solankou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci zahustí. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za eluování směsí hexanu a ethylacetátu (3:1) a získá se tím 4,47 g (86 %) sloučeniny, jejíž složení je uvedeno v nadpise, a to ve formě bezbarvého oleje.

Infračervené spektrum (film): δ 3276 (široký pás), 1768, 1184, 732 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7,38 (s, 1H), 6,39 (bs, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,05 (dd, J = 4,6, 2,3 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 0,82 (t, J=8,5 Hz, 6H), 0,50 (dq, J=8,5, 1,8 Hz, 9H);

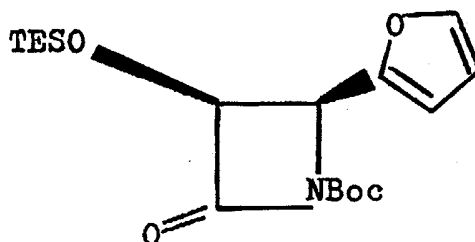
¹³C-NMR (CDCl₃, 75,5 Hz): δ 169,6, 150,4, 142,6, 110,5, 109,1, 79,6, 53,2, 6,4, 4,4.

Molekulová hmotnost M+H:
pro C₁₃H₂₁NO₃Si

vypočteno: 268,
nalezeno: 268.

Příklad 18

(±)-cis-3-Triethylsilyloxy-4-(2-furyl)-N-terc.butoxykarbonylazetidin-2-on (VIIa)



5

Roztok 2,05 g (7,7 mmol) azetidinonu XVI a v 30 ml dichlormethanu se míchá za chlazení na 0 °C s 1,5 ml (8,6 mmol) diisopropylethylaminu a 2,0 g (9,2 mmol) di-terc.-butylkarbonátu s katalytickým množstvím dimethylaminopyridinu (DMAP). Roztok se potom zředí dichlormethanem, promyje se solankou, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za eluování směsí hexanu a ethylacetátu (8:1) a získá se tak 2,0 g (80 %) sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, ve formě voskovité pevné látky.

10

Infračervené spektrum (KBr): 1822, 1806, 1712, 1370, 1348, 1016 cm⁻¹;

15

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,38 (m, 1H), 6,34 (m, 2H), 5,04 (ABq (J = 12,4, 5,5 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,82 (t, 9H), 0,50 (m, 6H);

20

¹³C-NMR (CDCl₃, 75,5 MHz): δ 165,7, 148,0, 147,7, 142,8, 110,5, 109,7, 83,4, 77,4, 56,0, 27,8, 6,3, 4,4.

Molekulová hmotnost M+H:
pro C₁₈H₂₉NO₅Si

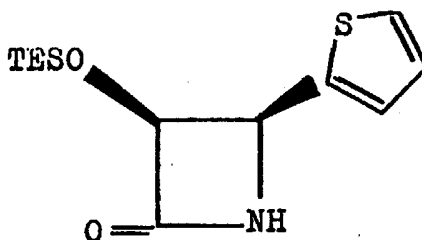
25

vypočteno 368
nalezeno: 368.

Příklad 19

30

(±)-cis-3-Triethylsilyloxy-4-(2-thienyl)-azetidin-2-on (XVIb)



35

Do roztoku 2,5 g (11,8 mmol) 3-acetoxy-laktamu XVc v 10 ml methanolu se přidá 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a takto připravená suspenze se míchá za teploty místnosti 3 hodiny. Potom se reakční směs zředí přidáním 20 ml ethylacetátu, promyje se použitím 15 ml vody, vodný podíl se extrahuje několikrát do ethylacetátu, a spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci se zahuštěním získá 1,7 g žluté pevné látky. Ta se rozpustí v 20 ml tetrahydrofuranu a roztok se ochladí na 5 °C v lázni z ledu a vody, přidá se 752 mg (1,1 ekv.) imidazolu, a po míchání 5 minut se přikapává 1,85 ml (1,1 ekv.) triethylchlorsilanu. Suspenze, která tím vznikne se míchá za uvedené teploty 3 hodiny,

40

dále se pevné podíly odfiltrují, organický podíl se promyje dvakrát vždy za použití 20 ml vody, a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se filtrát zahustí. Získaný surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za eluování směsí hexanu a ethylacetátu (7:3), čímž se získá očekávaný produkt ve formě bezbarvé pevné látky, výtěžek 1,5 g (45%). T.t. 70–71 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,32–7,30 (m, 1H), 7,05–6,98 (m, 2H), 5,06–5,05 (m, 2H), 0,82 (t, 9H, $J = 8$ Hz), 0,55–0,46 (m, 6H).

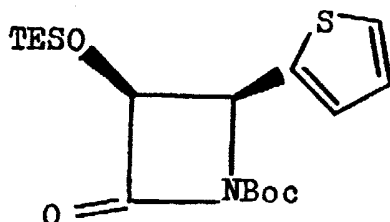
$^{13}\text{C-NMR}$ (75,6 MHz, CDCl_3): δ 169,1, 139,7, 126,5, 126,4, 125,8, 79,4, 55,1, 6,3, 4,4.

Jiný postup:

Směs 2,0 g (9,37 mmol) acetoxy-laktamu XVc a 60 mg uhličitany draselného (0,43 mmol) se míchá v prostředí 40 ml methanolu po 30 minut, roztok se neutralizuje na Dowex-u 50W-X8 a filtruje. Filtrát se zahustí ve vakuu, zbytek se rozpustí v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu a po přidání 0,85 g (11,3 mmol) imidazolu se reakční směs míchá za teploty 0 °C s 1,9 ml (12,5 mmol) TESCO 30 minut. Roztok se zředí přidáním ethylacetátu a promyje se solankou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za eluování směsí hexanu a ethylacetátu (3:1), výsledkem je 2,13 g (86 %) sloučeniny, jak je uveden v nadpise, to ve formě bezbarvého oleje.

Příklad 20

(±)-cis-3-Triethylsilyloxy-4-(2-thienyl)-N-t-butoxykarbonylazetidin-2-on (VIIb)



V 10 ml dichlormethanu se rozpustí 425,7 g (1,48 mmol) silylazetidin-onu (XVI b), roztok se ochladí v lázni z ledu a vody na 5 °C, přidá se katalytické množství DMAP, dále 0,25 ml (1,0 ekv.) TESCO a 388,4 mg (1,2 ekv.) di-terc.-butylkarbonátu. Reakční směs se míchá za uvedené teploty 2 hodiny, rozloží se přidáním 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogen-uhličitany sodného, organická frakce se promyje použitím 5 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát pustí malou vrstvou silikagelu. Zahuštěním se izoluje očekávaný produkt ve formě bezbarvého oleje, výtěžek 525,3 mg (93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31–7,29 (m, 1H), 7,08–7,07 (m, 1H), 7,00–6,58 (m, 1H), 5,31 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 5,03 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 1,40 (s, 9H), 0,83 (t, 9H, $J = 8$ Hz), 0,56–0,47 (m, 6H);

$^{13}\text{C-HMR}$ (75,6 MHz, CDCl_3): δ 165,5, 147,5, 136,4, 127,6, 126,2, 126,1, 83,3, 77,3, 57,9, 27,7, 6,2, 4,3.

Příklad 21

Reprezentativní příklad derivátu se selektivní substitucí polohy C-10 10-desacetylbaecatinu III

5 10-Benzoyl-10-desacetyl-7-triethylsilylbaecatin III (X'a)

Pod argonem se rozpustí v 1,0 ml suchého tetrahydrofuranu 43,5 mg (0,066 mmol) derivátu
baecatinu vzorce IX, roztok se podchladí na -40°C a pomalu se vnáší 0,050 ml (0,82 mmol)
1,6 M roztoku *n*-butyllithia. Reakční směs se míchá 5 minut a po přidání 0,030 ml (0,26 mmol)
10 benzoylchloridu se nechá teplota reakční směsi vystoupit na 0°C . Za této teploty se reakční směs
míchá ještě 90 minut, načež se vlije do 2 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodné
prostředí se extrahuje dvakrát do 5 ml ethylacetátu, spojený organický roztok se vysuší
bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahuštěním získá olej. Bleskovou chromatografií
na silikagelu za eluování ethylacetátem a hexanem (50:50 %) se získá sloučenina, jak je uvedena
15 v nadpise ve výtěžku 30 mg (60%), konkrétně látka obecného vzorce X^1 , kde R^4 znamená
triethylsilylovou skupinu a R^m skupinu OCOC_6H_5 ve formě pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,17–8,05 (m, 4H), 7,64–7,42 (m, 6H), 6,67 (s, 1H), 5,67 (d, 1H), 4,95 (d,
1H), 4,81 (m, 3H), 4,56 (dd, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,30–2,0
20 (m, 18H), 1,92–1,80 (m, 1H), 1,72–1,62 (bm, 4H), 1,30 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,89 (t, 3H), 0,56
(q, 6H).

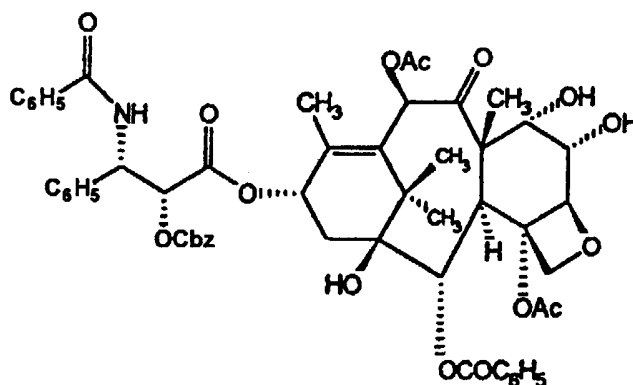
Molekulová hmotnost:
pro $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_{11}\text{Si}$ (MH^+)

25 vypočteno: 762,3435
nalezeno: 762,3427.

30 Za použití tohoto postupu je možno získat karbonáty, sulfonáty, karbamáty, ethery atd. Výtěžky
jsou vyšší, pokud se použije hexamethyldisilazan.

Příklad 22

35 2'-O-Benzoyloxykarbonyl-6- α -hydroxy-7- α -hydroxypaclitaxel



40 Roztok 100 mg (0,1 mmol) 2'-benzyloxykarbonyl-6,7-dehydropaclitaxelu v 3 ml suchého
tetrahydrofuranu se ochladí na 5°C v lázni z ledu a vody, k roztoku se přidá 24 μl (0,3 mmol)
pyridinu a 12 mg (0,1 mmol) 4-methylmorfolin-N-oxidu. Jakmile se vše dokonale rozpustí,
přidá se katalytické množství 2,5 mg (0,01 mmol) oxidu osmičelého a vzniklý žlutý roztok se
odstaví na 96 hodin do ledničky. Potom se vzniklý roztok zředí přidáním 10 ml ethylacetátu,

promyje se za použití 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 10 ml vody, organická frakce se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Surový zbytek tvoří bezbarvou pěnu. Tento produkt se čistí chromatografickým na silikagelu za eluování methylenchloridem s obsahem 20% acetonitrilu. Očekávaný produkt se tak izoluje ve formě bílé pěny, výtěžek 47 mg, 47 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,12 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 7,68 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 7,60–7,29 (m, 16H), 6,93 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,80 (s, 1H), 6,24 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 5,99 (dd, 1H, $J = 3,0, 9,0$ Hz), 5,71 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 5,45 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 5,27–5,13 (m, 2H), 4,67–4,63 (m, 4,63), 4,33 (s, 2H), 4,16–4,12 (m, 1H), 3,85 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 3,65 (dd, 1H, $J = 3,0, 12,0$ Hz), 2,87–2,84 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,42–2,33 (m, 1H), 2,20–2,12 (m, 4H), 2,01 (s, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,61 (m, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,11 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75,6 MHz): δ 205,9, 172,3, 169,3, 167,6, 167,1, 166,9, 154,0, 140,5, 136,6, 134,2, 133,7, 133,4, 132,9, 132,0, 130,2, 129,1, 128,9, 128,8, 128,7, 128,6, 128,4, 127,1, 126,4, 91,5, 84,1, 79,1, 77,9, 77,7, 77,6, 76,8, 76,6, 74,8, 72,0, 71,8, 70,7, 60,1, 57,6, 52,6, 42,6, 39,7, 36,0, 25,9, 22,5, 21,4, 21,0, 20,8, 14,7, 15,4, 14,1.

Molekulová hmotnost:

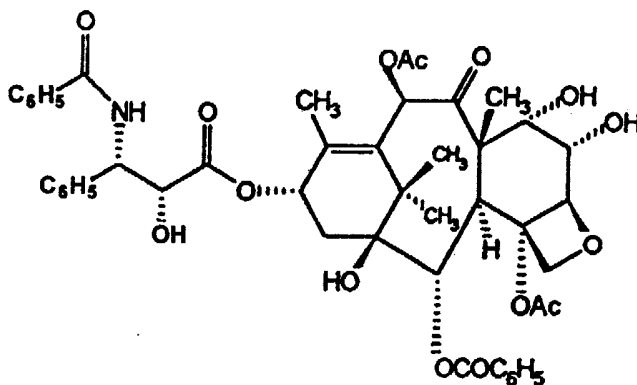
pro $\text{C}_{55}\text{H}_{58}\text{NO}_{17}$

vypočteno: 1004,3705

nalezeno: 1004,3691.

Příklad 23

6 α -Hydroxy-7 α -hydroxypaclitaxel (Ie)



Roztok 47 mg (0,047 mmol) 2'-O-benzoyloxykarbonyl-6 α -hydroxy-7 α -hydroxypaclitaxelu v 3 ml ethylacetátu se v Parrově zařízení překryje argonem, přidá se 20 mg palladia na uhlí a získaná suspenze se protřepává za tlaku vodíku 0,3 MPa. Po třech hodinách byla reakce přerušena napuštěním vzduchu a suspenze filtrována tenkou vrstvou celitu a následným zahuštěním filtrátu. Surový produkt se čistí chromatografickým na silikagelu za eluování methylenchloridem s obsahem 20% acetonitrilu. Ve formě bílé pěny se takto získá 20,2 mg (99 % s přihlédnutím k regenerované výchozí látce) očekávaného produktu.

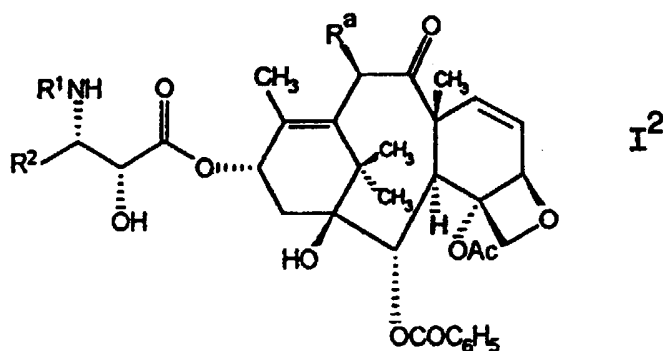
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,15 (dd, 2H, $J = 0,9, 8,0$ Hz), 7,72 (dd, 2H, $J = 0,9, 9,0$ Hz), 7,76–7,26 (m, 11H), 7,02 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,79 (s, 1H), 6,23 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 5,80 (dd, 1H, $J = 2,1, 8,7$ Hz), 5,73 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,82–4,79 (m, 1H), 4,68–4,64 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,15 (zdánlivý t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 3,85 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,69–3,60 (m, 2H), 2,83 (d, 1H,

$J = 8,1 \text{ Hz}$), 2,50 (s, 3H), 2,43–2,35 (m, 1H), 2,28–2,23 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75,6 MHz): δ 205,6, 172,6, 172,5, 139,9, 137,8, 133,6, 133,1, 131,8, 130,1, 128,9, 128,7, 128,5, 128,2, 126,9, 126,7, 91,4, 83,9, 78,9, 77,7, 77,5, 74,6, 73,0, 72,0, 71,8, 57,5, 54,7, 42,5, 39,5, 36,0, 25,9, 22,4, 21,1, 20,7, 15,2, 14,6.

Příklad 24

Podle zde popsaných postupů a příkladů lze připravit dále uvedené specifické deriváty paclitaxelu obecného vzorce I²



15

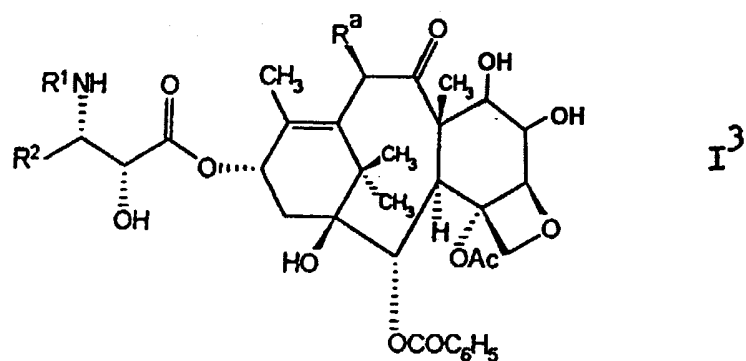
Látka	R ²	R ¹	R ^a
If	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCH ₃
Ig	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCH ₃
Ih	2-furyl	COC ₆ H ₅	OSO ₂ CH ₃
Ii	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OSO ₂ CH ₃
Ij	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃
Ik	2-furyl	COC ₆ H ₅	OSO ₂ (4-methylfenyl)
Il	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OSO ₂ (4-bromfenyl)
Im	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
In	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
Io	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅
Ip	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅
Iq	2-furyl	CH ₃ CH(CH ₃)CH ₂ OCO	OAc
Ir	2-thienyl	CH ₃ CH(CH ₃)CH ₂ OCO	OAc
Is	fenyl	CH ₃ CH(CH ₃)CH ₂ OCO	OAc
It	2-thienyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Iu	fenyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Iv	2-furyl	CH ₂ =CHCH ₂ OCO	OAc
Iw	2-thienyl	CH ₂ =CHCH ₂ OCO	OAc

Látka	R ²	R ¹	R ^a
Ix	fenyl	CH ₂ =CHCH ₂ OCO	OAc
Iy	2-furyl	cyklohexyl-OCO	OAc
Iz	2-thienyl	cyklohexyl-OCO	OAc
Iaa	fenyl	cyklohexyl-OCO	OAc
Iab	4-oxazolyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Iac	2-methyl-4-oxazolyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Iad	4-oxazolyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Iae	2-methyl-4-oxazolyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Iaf	4-oxazolyl	COC ₆ H ₅	OAc
Iag	2-methyl-4-oxazolyl	COC ₆ H ₅	OAc
Iah	2-furyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCON(CH ₃) ₂
Iai	2-thienyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCON(CH ₃) ₂
Iaj	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCON(CH ₃) ₂
Iak	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCON(CH ₃) ₂
Ial	4-oxazolyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCON(CH ₃) ₂
Iam	2-methyl-4-oxazolyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCON(CH ₃) ₂
Ian	4-oxazolyl	COC ₆ H ₅	OCON(CH ₃) ₂
Iac	2-methyl-4-oxazolyl	COC ₆ H ₅	OCON(CH ₃) ₂
Iap	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃
Iaq	fenyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCON(CH ₃) ₂
Iar	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCON(CH ₃) ₂

Příklad 25

5

Za použití postupů a příkladů, jak zde byly popsány, lze připravit další specifické deriváty paclitaxelu obecného vzorce I³



Látka	R ²	R ¹	R ^a
Ias	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCH ₃
IAt	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCH ₃
Iau	2-furyl	COC ₆ H ₅	OSO ₂ CH ₃
Iav	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OSO ₂ CH ₃
Iaw	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃
Iax	2-furyl	COC ₆ H ₅	OSO ₂ -(4-methylfenyl)
Iay	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OSO ₂ -(4-bromfenyl)
Iaz	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
Iba	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
Ibb	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅
Ibc	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅
Ibd	2-furyl	CH ₃ CH(CH ₃)CH ₂ OCO	OAc
Ibe	2-thienyl	CH ₃ CH(CH ₃)CH ₂ OCO	OAc
Ibf	fenyl	CH ₃ CH(CH ₃)CH ₂ OCO	OAc
Ibg	2-thienyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Ibh	fenyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Ibi	2-furyl	CH ₂ =CHCH ₂ OCO	OAc
Ibj	2-thienyl	CH ₂ =CHCH ₂ OCO	OAc
Ibk	fenyl	CH ₂ =CHCH ₂ OCO	OAc
Ibl	2-furyl	cyklohexyl-OCO	OAc
Ibm	2-thienyl	cyklohexyl-OCO	OAc
Ibn	fenyl	cyklohexyl-OCO	OAc
Ibo	4-oxazolyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Ibp	2-methyl-4-oxazolyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Ibq	4-oxazolyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
IBr	2-methyl-4-oxazolyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Ibs	4-oxazolyl	COC ₆ H ₅	OAc
Ibt	2-methyl-4-oxazolyl	COC ₆ H ₅	OAc
Ibu	2-furyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCON(CH ₃) ₂
Ibv	2-thienyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCON(CH ₃) ₂
Ibw	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCON(CH ₃) ₂
Ibx	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCON(CH ₃) ₂
Iby	4-oxazolyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCON(CH ₃) ₂
Ibz	2-methyl-4-oxazolyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCON(CH ₃) ₂

Látka	R ²	R ¹	R ^a
Ica	4-oxazolyl	COC ₆ H ₅	OCN(CH ₃) ₂
Icb	2-methyl-4-oxazolyl	COC ₆ H ₅	OCN(CH ₃) ₂
Icc	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃
Icd	fenyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCN(CH ₃) ₂
Ice	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCN(CH ₃) ₂

Příklad 26

5

Biologické údaje

Model na myších M109

- 10 Hybridním myším Balb/c x DBA/2 F₁ se implantuje intraperitoneálně kaše M109 plicního karcinomu, a to 0,5 ml, 2% (hmotnost dle objemu), jak to popisuje William Rose v Evaluation of Madison 109 Lung Carcinoma as a Model for Screening Antitumor Drugs, Cancer Treatment Reports, 65, 3-4 (1981).
- 15 Myšky byly pak léčeny sledovanou sloučeninou použitím intraperitoneálních injekcí různých dávek ve dnech 1, 5 a 9 po implantaci tumoru nebo ve dnech 5 a 8 po implantaci. Denně pak bylo vyhodnocováno přežití až asi do 75-90 dnů po implantaci tumoru. Jedna skupina myší vždy na jeden pokus zůstala bez ošetření jako kontrolní skupina.
- 20 Střední doby přežití u léčených myší (T) byly porovnány se střední dobou přežití kontrolní skupiny myší (C). Poměr obou dvou hodnot pro každou skupinu léčených myší byl násoben 100 a vyjádřen jako procento (t.j. T/C) v tabulce I příkladných sloučenin.

25 Tabulka I

(Intraperitoneální údaje pro M109)

Sloučenina	%T/C (dávka v mg/kg/na injekci).
30 Ia	161% (60 mg/kg/in, den 5 a 8)

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se vyznačují tumorovou inhibiční účinností i u lidí. Takže podle jiného rysu tohoto vynálezu jde zde o způsob inhibování savčích tumorů, pokud jsou citlivé na sloučeninu vzorce I.

35

- Do rozsahu tohoto vynálezu spadají i farmaceutické přípravky, obsahující sloučeninu obecného vzorce I spolu s jedním či více farmaceuticky přijatelných, ať již inertních či fyziologicky aktivních nosičů, excipientů, ředidel či adjuvantů. Příklady přípravků s paclitaxelem či vhodnými deriváty jsou popsány v četných literárních zdrojích, viz např. americké patentové spisy 4,960.790 a 4,814.470 a podle těchto příkladů lze postupovat v případě přípravků podle tohoto vynálezu. Tak například jsou nové sloučeniny vhodné k podávání ve formě tablet, pilulek, práškových směsí, kapslí, injekcí, injikovatelných roztoků, čípků, emulzí, disperzí, směsí přidávaných do potravin a i ve formě jiných vhodných přípravků. Farmaceutický přípravek s obsahem sloučeniny podle tohoto vynálezu se obvykle míchá s netoxickým a farmaceuticky vhodným organickým nosičem, případně anorganickým, obvykle v množství od asi 0,01 mg až 45 asi do 2500 mg, nebo i výše na dávkovanou jednotku, s výhodou v rozsahu 50-500 mg. Jako

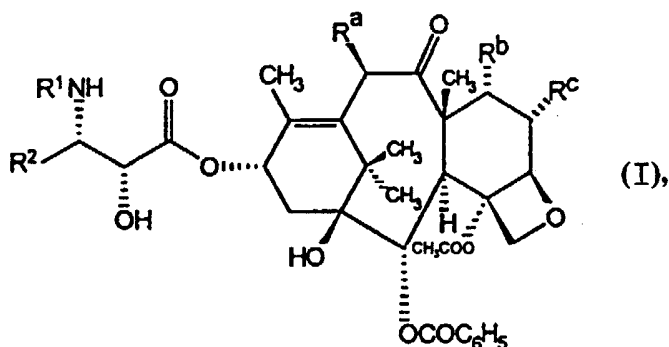
typické příklady farmaceuticky přijatelných nosičů lze uvést například mannitol, močovinu, dextrany, laktózu, bramborový i kukuřičný škrob, hořečnatou sůl kyseliny stearové, talek, oleje, určené k jídlu, polyalkylenglykoly, ethylcelulózu, poly(vinylpyrrolidon), uhličitan vápenatý, ethylester kyseliny olejové, isopropylester kyseliny myristové, benzylester kyseliny benzoové, sodnou sůl kyseliny uhličitě, želatinu, uhličitan draselný, kyselinu křemičitou a další jinak vhodné a používané nosiče. Farmaceutický přípravek může spoluobsahovat také netoxické pomocné látky, jako jsou emulgátory, konzervační činidla, smáčedla a podobné složky, jako jsou například monolauryl ester sorbitanu, triethylaminová sůl kyseliny olejové, monostearát polyoxyethylenu, tripalmitát glycerolu, sodnou sůl kyseliny dioktysulfojantarové apod.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze rovněž lyofilizovat a – je-li to žádoucí – kombinovat s dalšími farmaceuticky vhodnými excipientii k přípravě úprav vhodných pro parenterální podávání či injikování. V případě takového podávání se přípravek upraví přidáním vody, lépe normální solanky nebo směsí vody s organickým rozpouštědlem, jako je propylenglykol, ethanol a podobné látky.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze použít jako paclitaxel při léčbě tumorů savců. Způsob podávání, dávkování a sled podávání paclitaxelu pacientům s lidským tumorem byl velmi podrobně studován, viz například Ann. Int. Med., 111, 273–279 (1989). V případě sloučenin podle tohoto vynálezu bude pochopitelně podávána dávka, ať již jako jediná, násobná či denní kolísat podle té které použité sloučeniny se zřetelem na kolísající účinnost té které látky, s přihlédnutím k cestě a způsobu podávání, velikosti léčeného subjektu i pacientovu stavu. Podávané dávkování není vázáno jakýmkoliv limity a bude záviset obvykle na účinném množství nebo jeho ekvivalentu na molární bázi farmakologicky účinné volné formy, jak se uvolní z dávky metabolickým uvolněním účinného léku k dosažení předpokládaného farmakologického i fyziologického účinku. Podávaná dávka bude obvykle kolísat v rozsahu od 0,8 do 8 mg/kg tělesné váhy, nebo 50–275 mg/m² pacienta. Onkolog, obeznámený dobře s léčbou rakoviny bude schopen určit bez zbytečného experimentování vhodný sled účinného podávání sloučenin podle tohoto vynálezu s přihlédnutím k předchozím studiím na paclitaxelu a jeho derivátech.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 6,7–Modifikované deriváty paclitaxelu obecného vzorce I



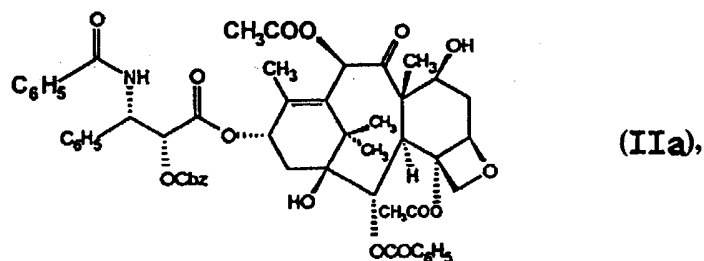
kde

R¹ znamená skupinu vzorce –COR², ve které R² znamená RO– nebo R,

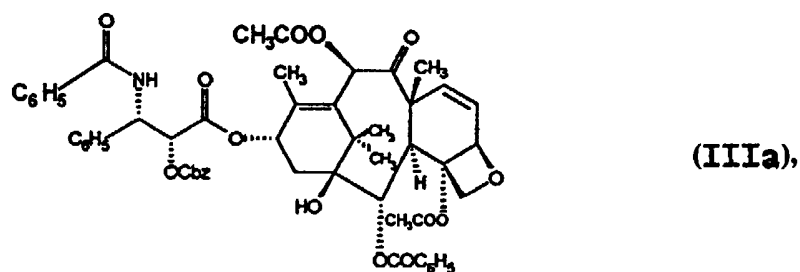
- 5 R^2 znamená alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylovou či alkinylovou skupinu vždy se dvěma až šesti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až šesti atomy uhlíku, nebo zbytek vzorce $-W-R^x$, kde W znamená vazbu, alkendylovou skupinu se dvěma až šesti atomy uhlíku nebo skupinu $-(CH_2)_t-$, kde t znamená 1 až 6, a R^x znamená skupinu naftylovou, fenylovou nebo pětičlennou heteroarylovou s obsahem atomu kyslíku, síry, až 4 atomů dusíku nebo jejich kombinací, zvláště pak skupinu 2-furylovou, 2-thienylovou, 4-oxazolylovou nebo 2-methyl-4-oxazolylovou, s tím, že skupina R^x může být případně substituována jednou až třikrát týmž substituentem nebo různými substituenty, ze souboru který tvoří alkylové či alkoxylové skupiny s jedním až šesti atomy uhlíku, halogen či trifluormethylová skupina,
- 10 R^a znamená skupinu $-COOR$, vodík, hydroxylovou skupinu či skupinu vzorce $-OR$, $-OSO_2R$, $-OCONR^oR$, $-OCONHR$, $-OCOO(CH_2)_tR$, nebo $-COOR$,
- 15 R^b a R^c znamenají v obou případech hydroxylovou skupinu, nebo tvoří s uhlíkovými atomy, na kterých jsou vázány, vazbu, a
- 20 R a R^o znamenají vzájemně nezávisle alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, alkenylovou či alkinylovou skupinu vždy se dvěma až šesti atomy uhlíku, skupinu cykloalkylovou se třemi až šesti atomy uhlíku, nebo skupinu fenylovou, substituovanou jednou až třikrát týmž či lišícím se substituentem ze skupiny alkylová či alkoxylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, halogen nebo skupina trifluormethylová, to za omezení, že pokud R^a znamená hydroxylovou skupinu a R^b spolu s R^c tvoří vazbu s uhlíkovými atomy, na kterých jsou vázány, R^2 neznámá ani methylovou ani fenylovou skupinu a R^1 znamená skupinu $-C(O)C_{2-6}$ -alkinylovou, $-C(O)OC_2H_6$ -alkinylovou nebo fenylovou, substituovanou jednou až třikrát týmž či lišícím se substituentem ze skupiny, kterou tvoří skupiny alkylové či alkoxylové vždy s jedním až šesti atomy uhlíku, halogen nebo trifluormethylová skupina.
- 25
- 30 2. 6,7-Modifikované deriváty paclitaxelu podle nároku 1, kde R^1 znamená benzoylovou nebo terc.-butoxykarbonylovou skupinu, R^2 znamená skupinu fenylovou, furylovou nebo thienylovou, R^a znamená skupinu acetoxylovou a R^b spolu s R^c tvoří vazbu s uhlíkovými atomy, na kterých jsou vázány.
- 35 3. 6,7-Modifikovaný derivát paclitaxelu podle nároku 2, tedy 6,7-dehydropaclitaxel.
4. 6,7-Modifikovaný derivát paclitaxelu podle nároku 2, tedy 6,7-dehydro-3'-(2-furyl)-3'-N-debenzoyl-N-terc.-butoxykarbonylpaclitaxel.
- 40 5. 6,7-Modifikovaný derivát paclitaxelu podle nároku 2, tedy 6,7-dehydro-3'-(2-furyl)-paclitaxel.
6. 6,7-Modifikovaný derivát paclitaxelu podle nároku 2, tedy 6,7-dehydro-3'-(2-thienyl)-3'-debenzoyl-N-terc.-butoxykarbonylpaclitaxel.
- 45 7. 6,7-Modifikované deriváty paclitaxelu podle nároku 1, obecného vzorce I, kde R^1 znamená benzoylovou nebo terc.-butoxykarbonylovou skupinu, R^2 znamená fenylovou, furylovou nebo thienylovou skupinu, R^a znamená skupinu acetoxylovou, dále R^b a R^c znamenají po hydroxylové skupině.
- 50 8. 6,7-Modifikovaný derivát paclitaxelu, tedy 6 α -hydroxy-7 α -hydroxypaclitaxel.
9. Farmaceutický přípravek, **v y z n a ě n ý t í m**, že obsahuje jako účinnou složku sloučeninu podle kteréhokoli z předchozích nároků 1 až 8 nebo odpovídající farmaceuticky vhodnou sůl spolu s jedním či více farmaceuticky vhodných nosičů, excipientů či ředidel.
- 55

10. Způsob výroby 6,7-modifikovaných derivátů paclitaxelu obecného vzorce I podle nároku 1 s tamže uvedenými významy symbolů, vyznačující se tím, že se

- 5 a) působí na sloučeninu obecného vzorce IIa



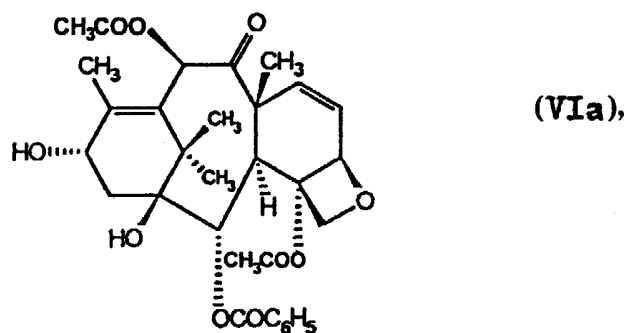
- 10 kde Cbz znamená benzyloxykarbonylovou skupinu, diethylaminothiotrifluoridem za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa



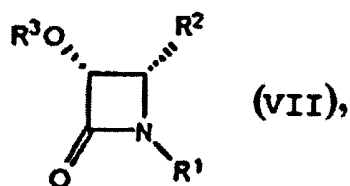
- 15 kde Cbz má uvedený význam,

nebo

- b) se působí na sloučeninu obecného vzorce VIa

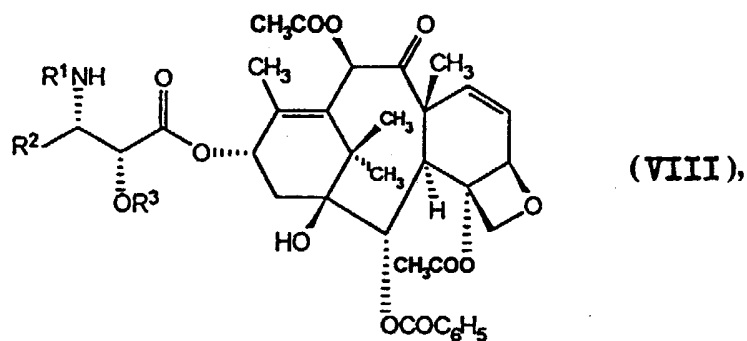


20 sloučeninou obecného vzorce VII



25

kde R^3 znamená skupinu, chránící hydroxylovou funkci a ostatní symboly mají výše uvedený význam, takže vzniká sloučenina obecného vzorce VIII

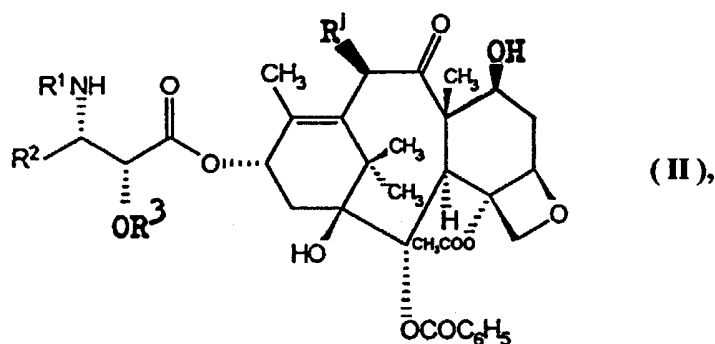


5

kde jednotlivé symboly mají výše uvedený význam,

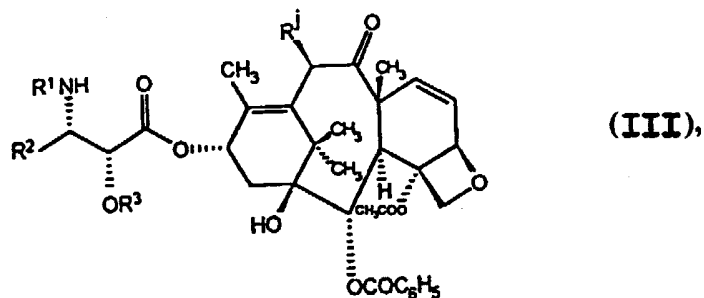
nebo

10 c) se působí na sloučeninu obecného vzorce II



15

kde R^j znamená skupinu $-\text{OCOR}$, vodík, skupinu OH , $-\text{OR}$, $-\text{OSO}_2\text{R}$, $-\text{OCONR}^o\text{R}$, $-\text{OCONHR}$, $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_t\text{R}$ nebo $-\text{OCOOR}$ a R , R^o a t mají uvedený význam diethylaminothiotrifluoridem za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



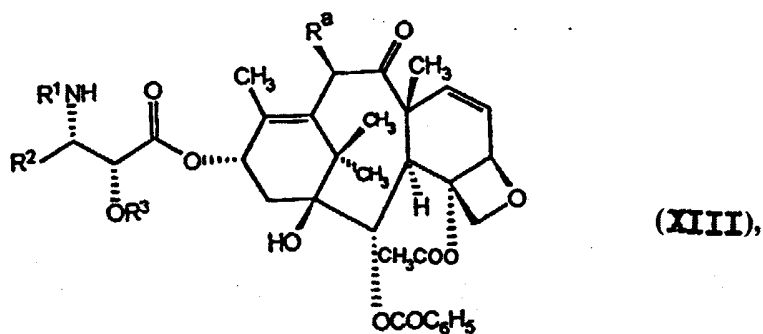
20

kde jednotlivé symboly mají výše uvedený význam,

nebo

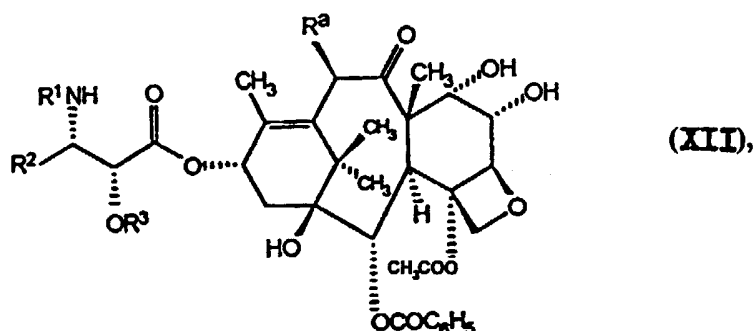
d) se působí na sloučeninu obecného vzorce XIII

25



kde jednotlivé symboly mají výše uvedený význam

- 5 oxidem osmičelým za vzniku sloučeniny obecného vzorce XII



kde jednotlivé symboly mají výše uvedený význam.

10

11. Způsob podle nároku 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se za použití příslušných výchozích látek připraví 6,7-modifikovaný derivát paclitaxelu obecného vzorce I, kde R¹ znamená skupinu benzoylovou nebo terc.-butoxykarbonylovou, R² znamená skupinu fenylovou, furylovou
15 či thienylovou, R³ znamená skupinu acetoxyllovou a R⁴ spolu s R⁵ s uhlíkovými atomy, na kterých jsou vázány, tvoří vazbu.

20

12. Způsob podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se připravuje 6,7-dehydro-paclitaxel.

13. Způsob podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se připravuje 6,7-modifikovaný derivát paclitaxelu, totiž 6,7-dehydro-3'-(2-furyl)-3'-N-debenzoyl-N-terc.-butoxykarbonyl-paclitaxel.

- 25 14. Způsob podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se připravuje 6,7-modifikovaný derivát paclitaxelu, totiž 6,7-dehydro-3'-(2-thienyl)-3'-debenzoyl-N-terc.-butoxykarbonyl-paclitaxel.

15. Způsob podle nároku 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se připravuje derivát paclitaxelu, totiž 6,7-dehydro-3'-(2-thienyl)-3'-debenzoyl-N-terc.-butoxykarbonyl-paclitaxel.

16. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že se připravuje jako 6,7-modifikovaný derivát paclitaxelu sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 znamená skupinu benzoylovou nebo terc.-butoxykarbonylovou, R^2 znamená skupinu fenylovou, furylovou nebo thienylovou, R^a znamená skupinu acetoxylovou a R^b i R^c znamenají v obou případech skupinu hydroxylovou.

5

17. Způsob podle nároku 16, vyznačující se tím, že se jako derivát paclitaxelu připravuje 6 α -hydroxy-7 α -hydroxypaclitaxel.

10

Konec dokumentu

15