



SUOMI – FINLAND (FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU PATENTSKRIFT



FI000115909B

(10) FI 115909 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.08.2005

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 305/14, 413/12, C07C 271/22

(21) Patentihakemus - Patentansökning

951593

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

04.04.1995

(24) Alkuperä - Löpdrag

04.10.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

04.04.1995

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/FR93/00965

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

05.10.1992 FR 9211739 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Aventis Pharma S.A., 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Denis, Jean-Noel, Gites de Belledonne, Apartment 3, Le Pinet, 38410 Uriage, RANSKA, (FR)
2 •Greene, Andrew, La Maison de Verger, Saint-Martin d'Uriage, 38410 Uriage, RANSKA, (FR)
3 •Mas, Jean-Manuel, 1, rue du Tonkin, 69100 Villeurbanne, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Uusi menetelmä bakkatiini-III:n ja 10-desasetyyli-bakkatiini-III:n esteröimiseksi
Nytt förfarande för förestring av bakkatin-III och 10-desacetyl-bakkatin-III

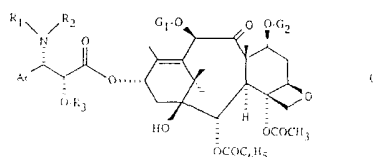
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI 932331 A, FI 981590 A, FI 943645 A, EP 336840 B1

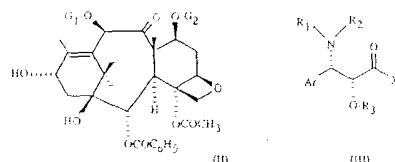
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Menetelmä bakkatiini- tai 10-desasetyyli-bakkatiini-III-esterien valmistamiseksi, joiden kaava on I, esteröimällä suojattu bakkatiini-III- tai 10-desasetyyli-bakkatiini-III, jonka kaava on II, kaavan III mukaisen aktivoidun hapon avulla. Kaavan I mukaiset esterit ovat käyttökelpoisia taksaanijohdannaisien valmistamiseksi, joilla on merkittäviä leukemiavastaisia ja kasvainvastaisia ominaisuuksia. Kaavoissa I, II ja III Ar on aroyyliradikaali, R₁ on vetyatomi tai aroyyliradikaali tai radikaali R₄-O-CO- (R₄ on alkenyyli, alkynyyli, mahdollisesti substituoitu alkyyli, sykloalkyyli, sykloalkenyyli, bisykloalkyyli, fenyyl, heterosyklyyli) ja R₂ on vetyatomi

ja R₃ on hydroksifunktion suojaryhmä, tai R₁ määritellään kuten edellä ja R₂ ja R₃ muodostavat yhdessä tyydyttyneen heterosyklin, jossa on 5 tai 6 rengasjäsentä, G₁ on asetyyliradikaali tai hydroksifunktion suojaryhmä, G₂ on hydroksifunktion suojaryhmä ja X on asyyli-, aroyyliradikaali tai vetyatomi.

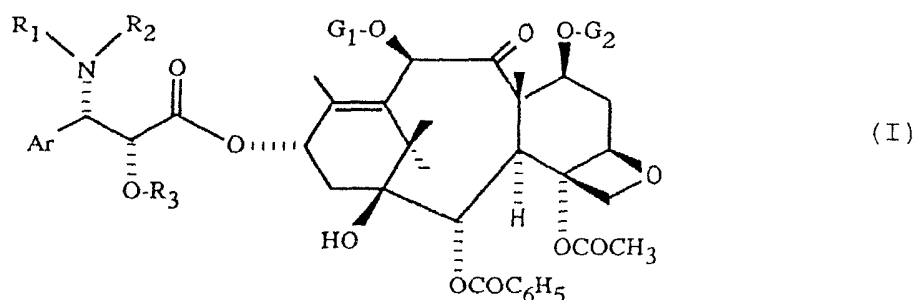


Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av estrar av baccatin III eller 10-deacetyl-baccatin III med formeln (I) genom förestring av skyddat baccatin III eller 10-deacetyl-baccatin III med formeln (II) med hjälp av en aktiverad syra med formeln (III). Estrarna med formeln (I) är användbara vid framställningen av taxanderivat, vilka har betydande anti-leukemi- och antitumöregenskaper. I formelnerna (I), (II) och (III) är Ar en arylradikal, R_1 är en väteatom eller en aroylradikal eller en radikal $R_4-O-CO-$ (R_4 är alkenyl, alkynyl, eventuellt substituerad alkyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, bicykloalkyl, fenyl, heterocyklyl) och R_2 är en väteatom och R_3 är en skyddsgrupp för hydroxifunktionen, eller R_1 är såsom tidigare definierats och R_2 och R_3 bildar tillsammans en mättad 5- eller 6-komponentig heterocykel, G_1 är en acetylradikal eller en skyddsgrupp för hydroxifunktionen, G_2 är en skyddsgrupp för hydroxifunktionen och X är en acylradikal, aroyl eller en halogenatom.



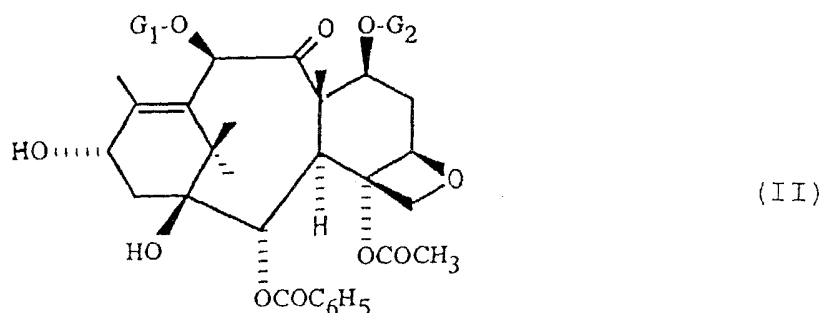
Uusi menetelmä bakkatiini-III:n ja 10-desasetyylibakkatiini-III:n esteröimiseksi

Esillä oleva keksintö koskee bakkatiini-III:n ja 10-desasetyylibakkatiini-III:n esterien valmistusta, joiden yleinen kaava on:



esteröimällä sopivasti suojattu bakkatiini-III tai 10-desasetyylibakkatiini-III, jonka yleinen kaava on:

10



aktivoidun hapon avulla, jonka yleinen kaava on:



15 Yleisissä kaavoissa I, II ja III eri symbolit määritellään seuraavasti:

Ar on aryyliiradikaali,

a) R_1 on aroyyliiradikaali tai radikaali, jonka kaava on $R_4-O-CO-$, jossa R_4 on:

suora tai haarautunut, 1 - 8 hiiliatomia sisältävä alkyyliradikaali, 2 - 8 hiiliatomia sisältävä alkenyyli-
radikaali, 3 - 8 hiiliatomia sisältävä alkynyyli-
radikaali, 3 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli-
radikaali tai 7 - 10
5 hiiliatomia sisältävä bisykloalkyyli-
radikaali, jolloin nämä
radikaalit on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai
useammalla substituentilla, joka/jotka valitaan halo-
geeniatomeista ja radikaaleista hydroksi, 1 - 4 hiiliatomia
sisältävä alkyylioksi, dialkyyliamino, jonka kumpikin
10 alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, piperidino, morfo-
lino, 1-piperatsinyyli (joka on mahdollisesti substituoitu
asemassa -4 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradikaalilla
tai fenyylialkyyli-
radikaalilla, jonka alkyyliosa
sisältää 1 - 4 hiiliatomia), 3 - 6 hiiliatomia sisältävä
15 sykloalkyyli, 4 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkenyyli,
fenyyli, syaani, karboksi tai alkyylioksikarbonyyli, jonka
alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia,

tai fenyyli-
radikaali, joka on mahdollisesti sub-
stituoitu yhdellä tai useammalla atomilla tai radikaalilla,
20 joka/jotka valitaan halogeeneista ja radikaaleista 1 -
4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 1 - 4 hiiliatomia
sisältävä alkyylioksi,

tai tyydyttynyt tai tyydyttymätön typpipitoinen
heterosyklinen radikaali, joka sisältää 4 - 6 rengasjäsentä
25 ja on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla 1 -
4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradikaalilla,

jolloin sykloalkyyli-, sykloalkenyyli- tai bisyk-
loalkyyli-
radikaalit voivat mahdollisesti olla substituoituja
yhdellä tai useammalla 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä
30 alkyyliradikaalilla,

R_2 on vetyatomi, ja

R_3 on hydroksifunktion suojaryhmä, joka valitaan
radikaaleista metoksimetyyli, 1-etoksimetyyli, bentsoyloksi-
metyyli, β -trimetyylisilylietoksimetyyli, tetrahydropy-
35 ranyyli, 2,2,2-trikloorietoksimetyyli, 2,2,2-trikloorietok-
sikarbonyyli tai $-CH_2-Ph$, jossa Ph on fenyyli-
radikaali,

joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla atomilla tai radikaalilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia ja valitaan halogeeniatomeista ja radikaaleista 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyylili tai 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyylilioksi,

tai

b) määriteltäessä R_1 kuten edellä sen voidessa lisäksi olla vetyatomi R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä oksatsolidiinirengaan, joka on substituoitu asemassa -2 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, ja jotka valitaan vetyatomeista ja radikaaleista 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyylili, 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, aralkyylili, jonka alkyyliossa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, tai aryyli, jolloin aryyli-radikaalit ovat edullisesti fenyyli-radikaaleja, jotka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla, 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliloksidiradikaalilla, ja mainituista 2 substituentista asemassa -2 voi muodostua niiden sitoman hiiliatomin kanssa rengas, jossa on 4 - 7 rengasjäsentä, tai oksatsolidiinirengas, joka on substituoitu asemassa -2 radikaalilla trihalogeenimetyyli tai fenyyli, joka on substituoitu trihalogeenimetyyli-radikaalilla, jolloin symboli R_1 voi olla lisäksi vetyatomi,

G_1 on asetyyli-radikaali tai radikaali 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli tai 2-(2-trikloorimetyyli-propoksi)-karbonyyli

ja G_2 on radikaali 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli tai 2-(2-trikloorimetyyli-propoksi)-karbonyyli tai trialkyyli-silyyli, dialkyyliaryylisilyyli, alkyylidiaryylisilyyli tai triaryylisilyyli, joissa kukin alkyyliossa sisältää 1 - 4 hiiliatomia ja kukin aryyliosa on fenyyli-radikaali, ja X on asyylioksidiradikaali, joka sisältää 1 - 5 hiiliatomia suorassa tai haarautuneessa ketjussa, tai aroyylioksidiradikaali, jossa aryyliosa on fenyyli-radikaali, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 5 substituentilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia ja valitaan halogeeniato-

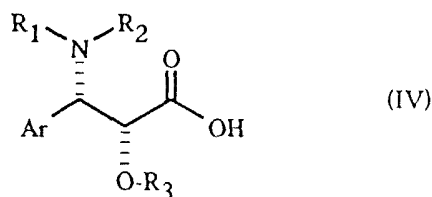
meista ja radikaaleista nitro, metyyli tai metoksi, tai X on halogeeniatomi, joka valitaan kloorista tai bromista.

Tarkemmin ottaen Ar ja R₁:n edustaman aroyyliradi-
kaalin aryyliosaa, jotka voivat olla samanlaiset tai erilai-
5 set, ovat kumpikin fenyyli- tai α - tai β -naftyyyliradikaali,
joka on mahdollisesti substituoitu, jolloin substituentit
voidaan valita halogeeniatomeista (fluori, kloori, bromi,
jodi) ja radikaaleista alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryy-
li, aryylialkyyli, alkoksi, alkyylitio, aryylioksi, aryyli-
10 tio, hydroksi, hydroksialkyyli, merkaptio, formyylitio, asyyli,
asyyliamino, aroyyliamino, alkoksikarbonyyliamino, amino,
alkyyliamino, dialkyyliamino, karboksyyli, alkoksikarbonyy-
li, karbamoyyli, dialkyylidikarbamoyyli, syaani, nitro ja
trifluorimetyyli, jolloin alkyyliradikaalit ja muiden radi-
15 kaalien alkyylisosat sisältävät 1 - 4 hiiliatomia, alkenyy-
li- ja alkynyyyliradikaalit sisältävät 3 - 8 hiiliatomia ja
aryyliradikaalit ovat fenyyli- tai α - tai β -naftyyyliradi-
kaaleja.

Vielä tarkemmin ottaen Ar ja R₁:n edustaman aroyy-
20 liradikaalin aryyliosaa, jotka ovat samanlaiset tai erilai-
set, ovat kumpikin fenyyyliradikaali, joka on mahdollisesti
substituoitu kloori- tai fluoriatomilla tai radikaalilla
alkyyli (metyyli), alkyylioksi (metoksi), dialkyyliamino
(dimetyyliamino), asyyliamino (asetyyliamino) tai alkyliok-
25 sikarbonyyliamino (t-butoksikarbonyyliamino).

Tarkemmin ottaen X on t-butyylikarbonyylioksi- tai
2,4,6-triklooribentsoyylisyradikaali tai klooriatomi.

Tunnetaan yleisen kaavan I mukaisten esterien val-
mistus työskennellen olosuhteissa, joita kuvataan esimer-
30 kiksi EP-patenttijulkaisuissa 0 336 840 ja 0 336 841 tai
WO-patenttihakemuksessa 92/09 589. Tunnettujen menetelmien
mukaan suojatun bakkatiini-III:n tai 10-desasetyylibakka-
tiini-III:n esteröinti hapon avulla, jonka yleinen kaava
on:



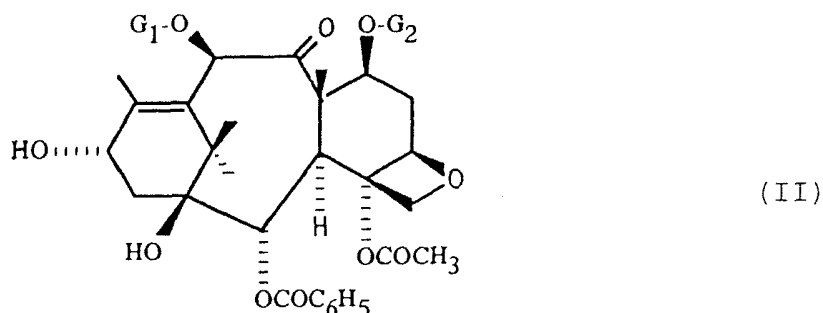
jossa Ar, R₁, R₂ ja R₃ määritellään kuten edellä, suoritetaan imidin kuten disykloheksyylikarbodi-imidin ja dialkyyliaminopyridiinin läsnä ollessa lämpötilassa, joka on 60 - 90 °C.

Näiden menettelyjen suorittaminen edellyttää merkittävän ylimäärän yleisen kaavan IV mukaista happoa käyttämistä suhteessa bakkatiinijohdannaiseen.

Lisäksi kondensointiaineen kuten disykloheksyyli-
 10 karbodi-imidin käyttäminen voi teollisesti tuottaa tietyn määrän ongelmia, jotka on tärkeätä voida poistaa tai joita on tärkeätä voida vähentää. Itse asiassa disykloheksyyli-
 karbodi-imidi on kallis reagenssi, joka allergisoivien ominaisuuksiensa johdosta edellyttää erityisiä suoritusolosuhteita ja joka johtaa käyttönsä puitteissa disykloheksyyliurean muodostumiseen, jonka poistaminen kokonaisuudessaan on usein vaikeata.

Nyt on havaittu, ja tämä havainto on esillä olevan keksinnön kohteena, että yleisen kaavan I mukaiset esterit
 20 voidaan saada esteröimällä sopivasti suojattu bakkatiini-III tai 10-desasetyylibakkatiini-III yleisen kaavan III mukaisen aktivoituneen johdannaisen avulla olosuhteissa, jotka tekevät mahdolliseksi edellä mainittujen haittojen lievittämisen.

25 Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että sopivasti suojattu bakkatiini-III tai 10-desasetyylibakkatiini-III, jonka yleinen kaava on:



jossa G_1 ja G_2 määritellään kuten edellä, esteröidään aktivoidun hapon avulla, jonka yleinen kaava on:



- 5 joka mahdollisesti valmistetaan in situ ja jossa Ar , R_1 , R_2 ja R_3 määritellään kuten edellä ja X on asyylioksiradikaali, joka sisältää 1 - 5 hiiliatomia suorassa tai haarautuneessa ketjussa, tai aroyylioksiradikaali, jossa aryyliosaa on fenyylioksiradikaali, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 5 substituentilla, jotka ovat samanlaisia tai
- 10 erilaisia ja valitaan halogeeniatomeista ja radikaaleista nitro, metyyli tai metoksi, tai X on halogeeniatomi, joka valitaan kloorista tai bromista, jolloin työskennellään emäksen läsnäollessa, joka valitaan tertiäärisistä alifaattisista amiineista, pyridiinistä tai aminopyridiineistä, inertissä orgaanisessa liuottimessa, joka valitaan
- 15 eettereistä, ketoneista, estereistä, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, jotka on mahdollisesti halogenoitu, ja aromaattisista hiilivedyistä, lämpötilassa, joka on 0 - 90 °C, ja eristetään saatu tuote.
- 20

Keksinnön mukaan yleisen kaavan III mukainen aktivoitu johdannainen, joka mahdollisesti valmistetaan in situ, kondensoidaan bakkatiini-III:een tai 10-desasetyyli-bakkatiini-III:een emäksen, edullisesti typpipitoisen orgaanisen emäksen, läsnä ollessa työskennellen inertissä or-

25

gaanisessa liuottimessa lämpötilassa, joka on 0 - 90 °C.

Typpipitoisina orgaanisina emäksinä, jotka sopivat erityisen hyvin, voidaan mainita tertiäariset alifaattiset amiinit kuten trietyyliamiini, pyridiini tai aminopyridiini
5 nit kuten 4-dimetyyliaminopyridiini tai 4-pyrrolidinopyridiini.

Inertteinä orgaanisina liuottimina voidaan mainita eetterit kuten tetrahydrofuraani, di-isopropyylieetteri, metyyli-t-butyylieetteri tai dioksaani, ketonit kuten metyyli-isobutyryliketoni, esterit kuten etyyliasetaatti, isopropyliasetaatti tai n-butyliasetaatti, nitriilit kuten asetonitriili, alifaattiset hiilivedyt kuten pentaani, heksaani tai heptaani, halogenoidut alifaattiset hiilivedyt kuten dikloorimetaani tai 1,2-dikloorietaani ja aromaattiset
10 hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni ja ksyleenit, etyylibentseeni, isopropylibentseeni tai klooribentseeni. Aivan erityisen kiinnostavia ovat aromaattiset hiilivedyt.

Yleensä yleisen kaavan III mukaista aktivoitua johdannaista käytetään stoikiometrinen määrä suhteessa kaavan
20 II mukaiseen yhdisteeseen, mutta edullista voi olla käyttää aina 3 ekvivalenttia kaavan III mukaista yhdistettä suhteessa kaavan II mukaiseen yhdisteeseen.

Yleensä käytetään vähintään 1 ekvivalentti typpipitoista orgaanista emästä suhteessa käytettyyn yleisen kaavan II mukaiseen yhdisteeseen tai suhteessa yleisen kaavan
25 III mukaiseen johdannaiseen.

Edullisesti esteröinti suoritetaan noin 20 °C:n lämpötilassa.

Yleisen kaavan III mukaiset aktivoituvat johdannaiset
30 voidaan valmistaa mahdollisesti in situ antamalla happohalogenidin, jonka yleinen kaava on:



jossa Y on halogeeniatomi, edullisesti klooriatomi,
35 ja R₅ on alkyyliradikaali, joka sisältää 1 - 5 hiiliatomia

suorassa tai haarautuneessa ketjussa, tai aryyli-
radikaali, joka on edullisesti fenyyli-
radikaali, joka on mahdollisesti
substituoitu 1 - 5 substituentilla, jotka ovat samanlaisia
tai erilaisia ja valitaan halogeeniatomeista ja radikaal-
leista nitro, metyyli tai metoksi, tai tionyylihalogenidin,
edullisesti kloridin, vaikuttaa yleisen kaavan IV mukaiseen
happoon.

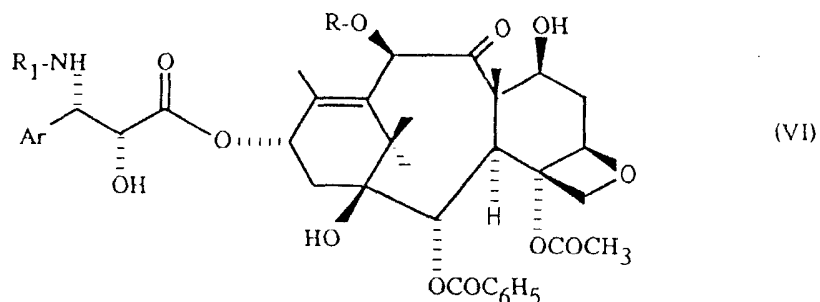
Yleensä reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa
liuottimessa typpipitoisen orgaanisen emäksen läsnä ollessa
10 lämpötilassa 0 - 30 °C.

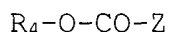
Orgaanisina liuottimina voidaan käyttää eettereitä
kuten tetrahydrofuraani, di-isopropyylieetteri, metyyli-t-
butyylieetteri tai dioksaani, ketoneja kuten metyyli-
isobutyryliketoni, estereitä kuten etyyliasetaatti, isopro-
pyyliasetaatti tai n-butyryliasetaatti, nitriilejä kuten
15 asetonitriili, alifaattisia hiilivetyjä kuten pentaani,
heksaani tai heptaani, halogenoituja alifaattisia hiilive-
tyjä kuten dikloorimetaani tai 1,2-dikloorietaani ja aro-
maattisia hiilivetyjä kuten bentseeni, tolueeni, ksyleenit,
20 etyylibentseeni, isopropylibentseeni tai klooribentseeni.

Typpipitoisina orgaanisina emäksinä voidaan mainita
tertiäariset alifaattiset amiinit kuten trietyyliamiini,
pyridiini tai aminopyridiinit kuten 4-dimetyyliaminopyri-
diini tai 4-pyrrolidinopyridiini.

Yleensä käytetään vähintään yksi ekvivalentti ylei-
sen kaavan V mukaista yhdistettä tai tionyylihalogenidia
suhteessa yleisen kaavan IV mukaiseen happoon.

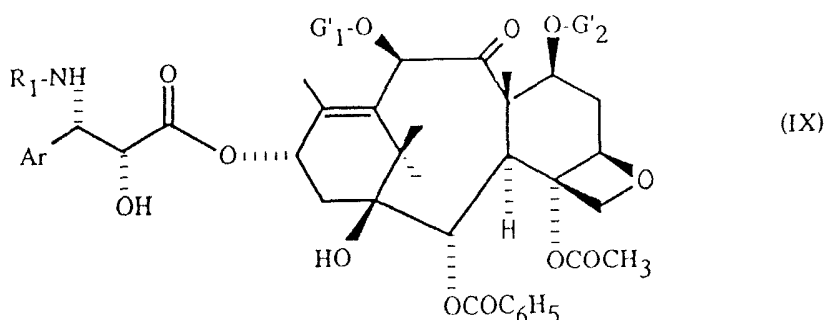
Yleisen kaavan I mukaiset esterit ovat erityisen
käyttökelpoisia taksaanijohdannaisten valmistamiseksi, joi-
30 den yleinen kaava on:





(VIII)

jossa R_4 määritellään kuten edellä ja Z on halogeeniatomi tai tähte $-O-R_4$ tai $-O-CO-OR_4$, joissa R_4 määritellään kuten edellä, vaikutus yhdisteen saamiseksi, jonka yleinen kaava on:



jossa suojaryhmät G'_1 ja G'_2 on korvattu mikäli tarpeen vetyatomeilla.

10 Erityisesti kun yleisessä kaavassa I R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä oksatsolidiinirenkaan, joka on gemdisubstituoitu asemassa -2, yleisen kaavan VI mukainen yhdiste saadaan käyden yleisen kaavan VII mukaisen välituotteen kautta.

15 Kun yleisessä kaavassa I R_1 on radikaali $R_4-O-CO-$ ja kun R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä oksatsolidiinirenkaan, joka on monosubstituoitu asemassa -2, yleisen kaavan IX mukainen yhdiste, jossa $R_1 = R_4-O-CO-$, voidaan saada suoraan lähtien yleisen kaavan I mukaisesta yhdisteestä.

20 Yleisen kaavan VII mukainen yhdiste, jossa G'_1 on vetyatomi tai asetyyliiradikaali ja G'_2 on vetyatomi, voidaan saada lähtien yleisen kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa R_1 on radikaali $R_4-O-CO-$, jossa R_4 on alkyyliradikaali, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä oksatsolidiinirenkaan, joka on monosubstituoitu tai gem-disubstituoitu asemassa -2.

Yleisen kaavan VII mukainen yhdiste voidaan saada myös lähtien yleisen kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa
30 R_1 on vetyatomi ja R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä oksatsoli-

diinirenkaan, joka on substituoitu asemassa -2 radikaalilla trihalogeenimetyyli tai fenyyli, joka on substituoitu radikaalilla trihalogeenimetyyli.

Yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen suojaryhmien R_3 , G_1 ja G_2 tai yleisen kaavan IX mukaisen yhdisteen $G'_1:n$ ja $G'_2:n$ suora korvaaminen vetyatomeilla suoritetaan käsittelemällä sinkillä, mahdollisesti kupariin yhdistettynä, etikkahapon läsnä ollessa lämpötilassa 30 - 60 °C, tai epäorgaanisen tai orgaanisen hapon avulla kuten kloorivetyhapo tai etikkahappo liuoksessa alifaattisessa alkoholissa, joka sisältää 1 - 3 hiiliatomia, tai alifaattisessa esterissä, kuten etyyliasetatti, isopropyliasetatti tai n-butyliasetatti sinkin, joka on mahdollisesti yhdistetty kupariin, läsnä ollessa, kun R_3 , G_1 ja/tai G_2 ovat kukin 2,2,2-trikloorietoksikabronyyli-radikaali, tai käsittelemällä happamassa ympäristössä kuten esimerkiksi kloorivetyhapon liuoksessa 1 - 3 hiiliatomia sisältävässä alifaattisessa alkoholissa (metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli), tai fluorivetyhapon vesiliuoksessa lämpötilassa 0 - 40 °C, kun R_3 , G_1 ja/tai G_2 on silyyli-radikaali. Kun R_3 on ryhmä $-CH_2-Ph$, on korvattava tämä suojaryhmä vetyatomilla hydrogenolyysillä katalysaattorin läsnä ollessa sitten, kun suojaryhmät G_1 ja G_2 on korvattu vetyatomeilla edellä kuvatuissa olosuhteissa.

Yleisen kaavan VII mukainen yhdiste voidaan saada lähtien yleisen kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä oksatsolidiinirenkaan, joka on gem-disubstituoitu asemassa -2, käsittelemällä muurahaishapolla mahdollisesti alkoholissa kuten etanoli tai kaasumaisella kloorivetyhapolla alkoholissa kuten etanoli.

Yleisen kaavan (IX) mukainen yhdiste, jossa R_1 on radikaali $R_4-O-CO-$, voidaan saada suoraan lähtien yleisen kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa R_1 on radikaali $R_4-O-CO-$ ja R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä oksatsolidiinirenkaan, joka on monosubstituoitu asemassa -2, käsittelemällä hapolla kuten metaanisulfonihapolla lämpötilassa 0 - 40 °C.

Yleisen kaavan VII mukainen yhdiste, jossa G'_1 on vetyatomi tai asetyyliradikaali ja G'_2 on vetyatomi, voidaan saada lähtien yleisen kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa R_1 on radikaali $R_4-O-CO-$, jossa R_4 on alkyyliradikaali, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, ja R_2 ja R_3 muodostavat oksatsolidiinirenkaan, joka on monosubstituoitu tai gem-disubstituoitu asemassa -2, käsittelemällä sinkillä etikkahapossa tai elektrokemiallista tietä.

Yleisen kaavan VII mukainen yhdiste, jossa G'_1 on asetyyliradikaali tai hydroksifunktion suojaryhmä ja G'_2 on hydroksifunktion suojaryhmä, voidaan saada lähtien yleisen kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa R_1 on vetyatomi ja R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä oksatsolidiinirenkaan, joka on substituoitu asemassa -2 radikaalilla trihalogeenimetyyli tai fenyyli, joka on substituoitu trihalogeenimetyyliradikaalilla, käsittelemällä sinkillä etikkahapossa.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat esillä olevaa keksintöä.

20 **Esimerkki 1**

50 ml:n reaktoriin mitataan inertissä suojakaasussa noin 20 °C:n lämpötilassa 0,321 g 5-karboksi-2,2-dimetyyli-4-fenyyli-3-(tert-butoksikarbonyyli)-1,3-(4S,5R)-oksatsolidiinia, 0,244 g 2,4,6-triklooribentsoylikloridia, 8 ml vedetöntä tolueenia ja 0,101 g trietyyliamiinia. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa. Sitten lisätään 0,896 g 4-asetoksi-2 α -bentsoyyliseksi-5 β ,20-epoksi-1 β ,13 α -dihydroksi-9-okso-7 β ,10 β -bis(2,2,2-trikloorietoksikarbonyylioksi)-11-takseenia ja 0,122 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä. 20 tunnin sekoituksen noin 20 °C:n lämpötilassa jälkeen muodostunut trietyyliamiinihydrokloridi erotetaan suodattamalla ja pestään tolueenilla. Tolueeni-faasi pestään 2 kertaa 10 ml:lla vettä, se kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan sitten alipaineessa kuiviin. Määritys korkeapainenestekromatografisesti osoittaa, että [4-asetoksi-2 α -bentsoyyliseksi-5 β ,20-epoksi-1 β -hydrok-

si-9-okso-7 β ,10 β -bis(2,2,2-trikloorietoksikarbonyylioksi)-
11-taksen-13 α -yyli]- (2,2-dimetyyli-4-fenyyli-3-(tert-butok-
sikarbonyyli)-1,3-(4S,5R)-oksatsolidiini-5-karboksylaatin
saanto on 77 % suhteessa transformoituun alkoholiin ja 63 %
5 suhteessa käytettyyn alkoholiin.

Esimerkki 2

50 ml:n magneettisekoitussysteemillä varustettuun
pyöröpohjakolviin mitataan argon-suojakaasussa 275 mg
3-fenyyli-3-tert-butoksikarbonyyliamino-2-(1-etoksietoksi)-
10 (2R,3S)-propionihappoa (0,78 mmol) liuotettuna 13 ml:aan
vedetöntä tolueenia. Sitten lisätään peräkkäin 108,5 μ l
trietyyliamiinia (0,78 mmol) ja 189,5 mg 1-kloorikarbonyy-
li-2,4,6-triklooribentseeniä (0,78 mmol). Reaktioseosta se-
koitetaan 54 tunnin ajan noin 25 °C:n lämpötilassa. Värit-
15 tömään heterogeeniseen reaktioseokseen lisätään 190,6 mg
4-dimetyyliaminopyridiiniä (1,56 mmol). Seoksen annetaan
reagoida 5 minuutin ajan noin 25 °C:n lämpötilassa, minkä
jälkeen lisätään 116 mg (0,13 mmol) 4-asetoksi-2 α -bentso-
yylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β ,13 α -dihydroksi-9-okso-7 β ,10 β -bis-
20 (2,2,2-trikloorietoksikarbonyylioksi)-11-takseenia. Seoksen
annetaan reagoida 5 minuutin ajan noin 25 °C:n lämpötilas-
sa, minkä jälkeen reaktioseos kuumennetaan 72 - 73 °C:seen.
Sen annetaan reagoida samalla hyvin sekoittaen 64 tunnin
ajan tässä lämpötilassa. Jäähdytyksen jälkeen kellanorans-
25 sia reaktioseosta laimennetaan 60 ml:lla etyyliasetaattia.
Saatu orgaaninen faasi pestään 3 kertaan 5 ml:lla natrium-
bikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta, 5 kertaan 5 ml:lla
vettä ja 2 kertaan 5 ml:lla natriumkloridin kyllästettyä
vesiliuosta, minkä jälkeen se kuivataan natriumsulfaattilla.
30 Suodatuksen ja liuottimien poiston alipaineessa
(2,7 kPa) jälkeen saadaan jäännös (488 mg), jota puhdiste-
taan preparatiivisella ohutlevykromatografialla silikagee-
lissä eluoiden etyylietterin ja dikloorimetaanin seoksella
(5:95 tilavuuksina) ja suorittaen 2 ajoa.
35 Näin saadaan 46 mg lähtöbakkatiini-III-johdannaisista
ja 69 mg [4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β -hyd-

roksi-9-okso-7 β ,10 β -bis(2,2,2-trikloorietoksikarbonyylioksi)-11-taksen-13 α -yyli]-2-(1-etoksietoksi)-3-fenyyli-3-t-butoksikarbonyyliamino-(2R,3S)-propionaattia, jonka rakenne varmistetaan infrapunaspektrillä ja protoniydinmagneettisen resonanssin spektrillä.

Saanto on 72 % suhteessa käytettyyn alkoholiin.

Esimerkki 3

Menetellen samalla tavalla kuin esimerkissä 1 mutta korvaten 2,4,6-triklooribentsoyylikloridi 0,120 g:lla pivallyylikloridia saadaan 1,16 g raakatuotetta, jonka määrittys korkeapainenestekromatografisesti osoittaa, että [4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β -hydroksi-9-okso-7 β ,10 β -bis(2,2,2-trikloorietoksikarbonyylioksi)-11-taksen-13 α -yyli]-2,2-dimetyyli-4-fenyyli-3-(tert-butoksikarbonyyli)-1,3-(4S,5R)-oksatsolidiini-5-karboksylaatin saanto on 98 % suhteessa transformoituun alkoholiin ja 71 % suhteessa käytettyyn alkoholiin.

Esimerkki 4

Menetellen samalla tavalla kuin esimerkissä 1 mutta korvaten 2,4,6-triklooribentsoyylikloridi 0,119 g:lla tio-nyylikloridia ja käyttäen 0,202 g trietyyliamiinia saadaan 1,36 g raakatuotetta, jonka määrittys korkeapainenestekromatografisesti osoittaa, että [4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β -hydroksi-9-okso-7 β ,10 β -bis(2,2,2-trikloorietoksikarbonyylioksi)-11-taksen-13 α -yyli]-2,2-dimetyyli-4-fenyyli-3-(tert-butoksikarbonyyli)-1,3-(4S,5R)-oksatsolidiini-5-karboksylaatin saanto on 93 % suhteessa transformoituun alkoholiin ja 31 % suhteessa käytettyyn alkoholiin.

Esimerkki 5

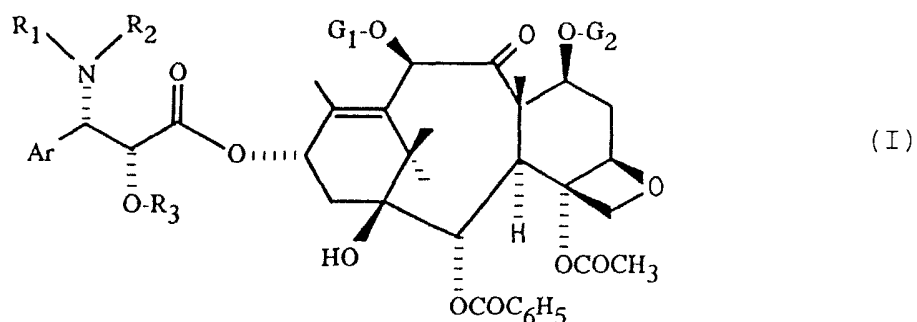
Sekoitettuun liuokseen, jossa on 0,353 g 2-(1-etoksietoksi)-3-fenyyli-3-t-butoksikarbonyyliamino-(2R,3S)-propionihappoa ja 0,122 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä 4 ml:ssa tolueenia, lisätään 15 minuutissa ja noin 20 °C:n lämpötilassa 0,244 g 2,4,6-triklooribentsoyylikloridia. Reaktio-seosta sekoitetaan 16 tunnin ajan noin 20 °C:n lämpötilassa. Lisätään 0,448 g 4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-

epoksi-1 β ,13 α -dihydroksi-9-okso-7 β ,10 β -bis(2,2,2-trikloori-
etoksikarbonyylioksi)-11-takseenia ja 0,122 g 4-dimetyyli-
aminopyridiiniä. Seosta sekoitetaan 20 tunnin ajan. Määri-
tys korkeapainenestekromatografisesti osoittaa, että [4-
5 asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β -hydroksi-9-okso-
7 β ,10 β -bis(2,2,2-trikloorietoksikarbonyylioksi)-11-taksee-
ni]-2-(1-etoksietoksi)-3-fenyyli-3-t-butoksikarbonyyliami-
no-(2R,3S)- ja (2S,3S)-propionaatin saanto on 58 % suhteess-
sa käytettyyn alkoholiin ja 100 % suhteessa transformoituun
10 alkoholiin.

Kahden epimeerin (2R,3S) ja (2S,3S) suhde on 84:16.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä bakkatiini-III- tai 10-desasetyyli-
bakkatiini-III-esterien valmistamiseksi, joiden yleinen
5 kaava on:



jossa:

Ar on aryyli- radikaali,

a) R_1 on aroyyli- radikaali tai radikaali, jonka kaava
10 on $R_4-O-CO-$, jossa R_4 on:

suora tai haarautunut, 1 - 8 hiiliatomia sisältävä
alkyyli- radikaali, 2 - 8 hiiliatomia sisältävä alkenyyli-
radikaali, 3 - 8 hiiliatomia sisältävä alkynyyli- radikaali,
3 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli- radikaali tai 7 -
15 10 hiiliatomia sisältävä bisykloalkyyli- radikaali, jolloin
nämä radikaalit on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai
useammalla substituentilla, joka/jotka valitaan halo-
geeniatomeista ja radikaaleista hydroksi, 1 - 4 hiiliato-
mia sisältävä alkylioksi, dialkyliamino, jonka kumpikin
20 alkyliososa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, piperidino, morfo-
lino, 1-piperatsinyyli (joka on mahdollisesti substituoitu
asemassa -4 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyli- radikaalilla
tai fenyylialkyyli- radikaalilla, jonka alkyliososa
sisältää 1 - 4 hiiliatomia), 3 - 6 hiiliatomia sisältävä
25 sykloalkyyli, 4 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkenyyli,
fenyyli, syaani, karboksi tai alkylioksikarbonyyli, jonka
alkyliososa sisältää 1 - 4 hiiliatomia,

5 tai fenyyliiradikaali, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla atomilla tai radikaalilla, joka/jotka valitaan halogeeniatomeista ja radikaaleista 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyylioksi,

tai tyydyttynyt tai tyydyttymätön typpipitoinen heterosyklinen radikaali, joka sisältää 4 - 6 rengasjäsentä ja on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradikaalilla,

10 jolloin sykloalkyyli-, sykloalkenyyli- tai bisykloalkyyliiradikaalit voivat mahdollisesti olla substituoituja yhdellä tai useammalla 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradikaalilla,

R_2 on vetyatomi, ja

15 R_3 on hydroksifunktion suojaryhmä, joka valitaan radikaaleista metoksimetyyli, 1-etoksietyyli, bentsyylioksimetyyli, β -trimetyylisilylietoksimetyyli, tetrahydropyranyyli, 2,2,2-trikloorietoksimetyyli, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli tai $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, jossa Ph on fenyyliiradikaali, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla atomilla tai radikaalilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia ja valitaan halogeeniatomeista ja radikaaleista 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyylioksi,

25 tai

b) määriteltäessä R_1 kuten edellä sen voidessa lisäksi olla vetyatomi R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä oksatsolidiinirenkaan, joka on substituoitu asemassa -2 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, ja 30 jotka valitaan vetyatomeista ja radikaaleista 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, aralkyyli, jonka alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, tai aryyli, jolloin aryyliiradikaalit ovat edullisesti fenyyliiradikaaleja, jotka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla, 1 - 4 hiiliatomia sisältä-

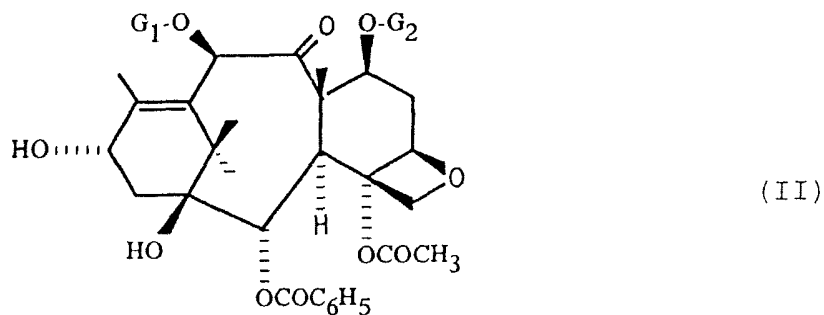
35

vällä alkylioksidiradikaalilla, ja mainituista 2 substituentista asemassa -2 voi muodostua niiden sitoman hiiliatomin kanssa rengas, jossa on 4 - 7 rengasjäsentä, tai oksatsolidiinirengas, joka on substituoitu asemassa -2
 5 radikaalilla trihalogeenimetyyli tai fenyyli, joka on substituoitu trihalogeenimetyyliradikaalilla, jolloin symboli R_1 voi olla lisäksi vetyatomi,

G_1 on asetyyliradikaali tai radikaali 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli tai 2-(2-trikloorimetyylipro-poksi)kar-
 10 bonyyli

ja G_2 on radikaali 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli tai 2-(2-trikloorimetyylipropoksi)karbonyyli tai trialkyylisilyyli, dialkyyliaryylisilyyli, alkyylidiaryylisilyyli tai triaryylisilyyli, joissa kukin alkyyliosa sisältää
 15 1 - 4 hiiliatomia ja kukin aryyliosa on fenyyliaradikaali,

t u n n e t t u siitä, että sopivasti suojattu bakkatiini-III tai 10-desasetyylibakkatiini-III, jonka yleinen kaava on:

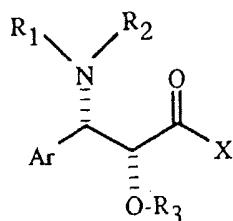


20 jossa G_1 ja G_2 määritellään kuten edellä, esteröidään aktivoidun hapon avulla, jonka yleinen kaava on:



joka mahdollisesti valmistetaan in situ ja jossa Ar, R₁, R₂ ja R₃ määritellään kuten edellä ja X on asyylioksiradikaali, joka sisältää 1 - 5 hiiliatomia suorassa tai haarautuneessa ketjussa, tai aroyylioksiradikaali, jossa
 5 aroyliosaa on fenyyliksiradikaali, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 5 substituentilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia ja valitaan halogeeniatomeista ja radikaaleista nitro, metyyli tai metoksi, tai X on halogeeniatomi, joka valitaan kloorista tai bromista, jolloin
 10 työskennellään emäksen läsnäollessa, joka valitaan tertiäärisistä alifaattisista amiineista, pyridiinistä tai aminopyridiineistä, inertissä orgaanisessa liuottimessa, joka valitaan eettereistä, ketoneista, estereistä, nitrileistä, alifaattisista hiilivedyistä, jotka on mahdollisesti
 15 halogenoitu, ja aromaattisista hiilivedyistä, lämpötilassa, joka on 0 - 90 °C, ja eristetään saatu tuote.

2. Aktivoidut hapot, joiden yleinen kaava on:

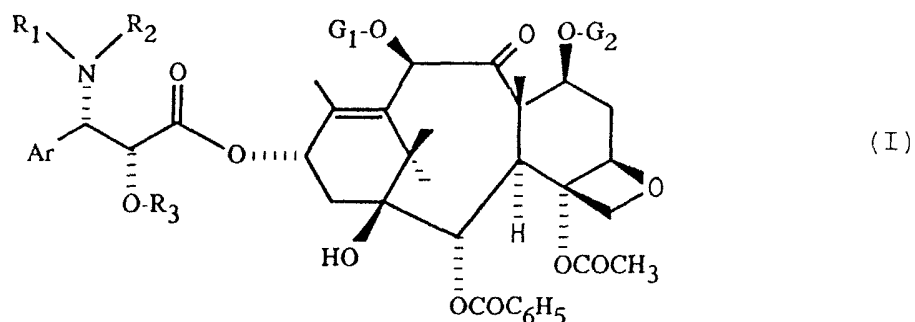


(III)

20 jossa Ar, R₁, R₂, R₃ ja X määritellään kuten patenttivaatimuksessa 1.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av backatin-III-
 eller 10-desacetylbackatin-III-estrar med den allmänna
 5 formeln:



där:

Ar är en arylradikal,

a) R₁ är en aroylradikal eller en radikal med for-
 10 meln R₄-O-CO-, där R₄ är:

en rak eller förgrenad alkylradikal med 1 - 8
 kolatomer, en alkenylradikal med 2 - 8 kolatomer, en
 alkynylradikal med 3 - 8 kolatomer, en cykloalkylradikal
 med 3 - 6 kolatomer eller en bicykloalkylradikal med 7 -
 15 10 kolatomer, varvid dessa radikaler eventuellt är sub-
 stituerade med en eller flera substituenten, vilken/vilka
 väljs bland halogenatomer och radikalerna hydroksi, alk-
 yloxi med 1 - 4 kolatomer, dialkylamino, där varje alk-
 yldel innehåller 1 - 4 kolatomer, piperidino, morfolino,
 20 1-piperaziny (som eventuellt i ställning -4 är sub-
 stituerad med en alkylradikal innehållande 1 - 4 kolatomer
 eller med en fenylalkylradikal, som i alkyldelen inne-
 håller 1 - 4 kolatomer), cykloalkyl med 3 - 6 kolatomer,
 cykloalkenyl med 4 - 6 kolatomer, fenyl, cyan, karboxi
 25 eller alkyloxikarbonyl, som i alkyldelen innehåller 1 - 4
 kolatomer,

eller en fenylradikal, som eventuellt är sub-
 stituerad med en eller flera atomer eller radikaler,
 vilken/vilka väljs bland halogenatomer och radikalerna al-
 30 kyl med 1 - 4 kolatomer och alkyloxi med 1 - 4 kolatomer,

eller en mättad eller omättad kvävehaltig heterocyklisk radikal, som innehåller 4 - 6 ringmedlemmar och är eventuellt substituerad med en eller flera alkylradikaler innehållande 1 - 4 kolatomer,

- 5 varvid cykloalkyl-, cykloalkenyl- eller bicykloalkylradikalerna eventuellt kan vara substituerade med en eller flera alkylradikaler innehållande 1 - 4 kolatomer,

R_2 är en väteatom, och

- R_3 är en skyddsgrupp för hydroxifunktionen, som
10 väljs bland radikalerna metoximetyl, 1-etoxietyl, bensyloximetyl, β -trimetylsilyletoximetyl, tetrahydropyranyl, 2,2,2-trikloretoximetyl, 2,2,2-trikloretoxikarbonyl eller $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, där Ph är en fenylradikal, som eventuellt är substituerad med en eller flera atomer eller radikaler, som
15 är lika eller olika och väljs bland halogenatomer och radikalerna alkyl med 1 - 4 kolatomer och alkyloxi med 1 - 4 kolatomer,

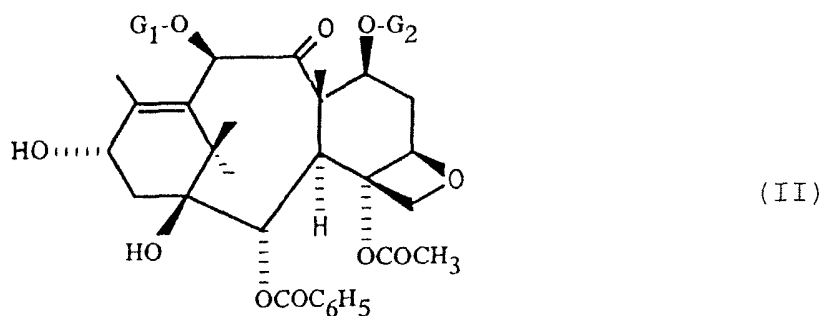
eller

- b) R_1 definieras som ovan och den kan ytterligare
20 vara en väteatom, varvid R_2 och R_3 tillsammans bildar en oxazolidinring, som i ställning -2 är substituerad med 1 eller 2 substituenten, som är lika eller olika och som väljs bland väteatomer och radikalerna alkyl med 1 - 4 kolatomer, alkoxi med 1 - 4 kolatomer, aralkyl, som i al-
25 kyldelen innehåller 1 - 4 kolatomer, eller aryl, varvid arylradikalerna eventuellt är fenylradikaler, som eventuellt är substituerade med en eller flera alkyloxiradikaler innehållande 1 - 4 kolatomer, och nämnda 2 substituenten i ställning -2 med kolatomen, till vilken de
30 är bundna, kan bilda en ring med 4 - 7 ringmedlemmar, eller en oxazolidinring, som i ställning -2 är substituerad med en radikal trihalogenmetyl eller fenyl, som är substituerad med en trihalogenmetylradikal, varvid symbol R_1 kan ytterligare vara en väteatom,

G_1 är en acetylradikal eller en radikal 2,2,2-trikloretoxikarbonyl eller 2-(2-triklormetylpropoxi)-karbonyl

och G_2 är en radikal 2,2,2-trikloretoxikarbonyl eller 2-(2-triklormetylpropoxi)karbonyl eller trialkylsilyl, dialkylarylsilyl, alkyldiarylsilyl eller triarylsilyl, i vilka varje alkyl-del innehåller 1 - 4 kolatomer och varje aryl-del är en fenylradikal,

k ä n n e t e c k n a t därav, att ett lämpligt skyddat backatin-III eller 10-desacetylbackatin-III, som har den allmänna formeln:



där G_1 och G_2 definieras som ovan, esterifieras med en aktiverad syra, som har den allmänna formeln:



vilken eventuellt framställs in situ och i vilken Ar , R_1 , R_2 och R_3 definieras som ovan och X är en acyloxi-radikal, som innehåller 1 - 5 kolatomer i en rak eller förgrenad kedja, eller en aroyloxiradikal, där aryl-delen är en fenylradikal, som eventuellt är substituerad med 1 - 5 substituenten, som är lika eller olika och väljs bland halogenatomer och radikalerna nitro, metyl och metoxi, eller X är en halogenatom, som väljs bland klor och

brom, varvid man opererar i närvaro av en bas, som väljs bland tertiära alifatiska aminer, pyridin eller aminopyridiner, i ett inert organiskt lösningsmedel, som väljs bland etrar, ketoner, estrar, nitriler, alifatiska klorväten, som eventuellt är halogenerade, och aromatiska kolväten, vid en temperatur av 0 - 90 °C, och den erhållna produkten isoleras.

2. Aktiverade syror med den allmänna formeln:



10

där Ar, R₁, R₂, R₃ och X definieras som i patentkrav 1.