



F 1000104487B



SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT

(10) FI 104487 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.02.2000

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

C07D 265/06, 305/14

(21) Patentihakemus - Patentansökning

905609

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

13.11.1990

(24) Alkupäivä - Löpdag

13.11.1990

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

15.05.1991

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

14.11.1989 US 436235 P

30.10.1990 US 603041 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Florida State University, , 2035 East Paul Dirac Drive, Tallahassee, FL, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Holton,Robert A., , 2731 Blairstone Road, #165, Tallahassee, FL, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä taksolin valmistamiseksi oksatsinonin avulla**  
**Förfarande för framställning av taxol med hjälp av oxazinon**

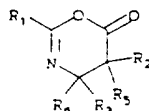
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US A 4924011 (C 07D 305/14, palsta 2, rivit 44-48,

Chemical Abstracts 106 (1987) 138279m, Chemical Abstracts 97 (1982) 198543y, J.Org.Chem. 1986 (51) nro 1, 46-50, p. 46

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisen taksolin ja sen johdannais-  
ten valmistamiseksi. Keksintö koskee myös  
siinä käytettäviä välituotteita ja erityi-  
sesti kaavan 1 mukaista oksatsinonia,



1

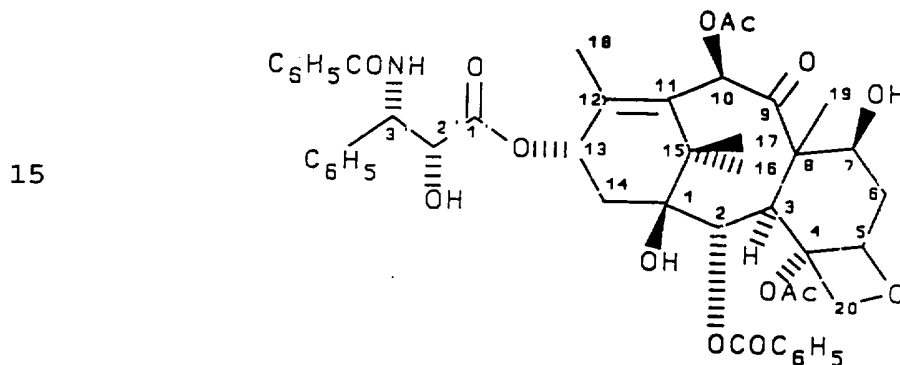
jossa R<sub>1</sub> tarkoittaa aryyliä, heteroaryyliä,  
alkyyliä, alkenyyliä, alkynyyliä tai OR<sub>7</sub>,  
jolloin R<sub>7</sub> tarkoittaa alkyyliä, alkenyyliä,  
alkynyyliä, aryyliä tai heteroaryyliä; R<sub>2</sub>  
ja R<sub>5</sub> tarkoittavat itsenäisesti vetyä, al-  
kyyliä, alkenyyliä, alkynyyliä, aryyliä,  
heteroaryyliä tai OR<sub>6</sub>, jolloin R<sub>6</sub> tarkoit-  
taa alkyyliä, alkenyyliä, alkynyyliä, aryy-  
liä, heteroaryyliä tai hydroksyyლისuojaryh-  
mä; ja R<sub>3</sub> ja R<sub>6</sub> tarkoittavat itsenäisesti  
vetyä, alkyyliä, alkenyyliä, alkynyyliä,  
aryyliä tai heteroaryyliä.

Uppfinningen avser ett förfarande för fram-  
ställning av terapeutiskt användbar taxol  
och dess derivat. Uppfinningen avser även  
däri användbara mallanprodukter och spe-  
ciellt oxazinon med formeln 1, vari R<sub>1</sub>  
betecknar aryl, heteroaryl, alkyl, alkenyl,  
alkynyl eller OR<sub>7</sub>, varvid R<sub>7</sub> betecknar  
alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl eller hetero-  
aryl; R<sub>2</sub> och R<sub>5</sub> betecknar självständigt  
väte, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, he-  
teroaryl eller OR<sub>8</sub>, varvid R<sub>8</sub> betecknar  
alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl  
eller en hydroxyl skyddande grupp; och R<sub>3</sub>  
och R<sub>6</sub> betecknar självständigt väte, alkyl,  
alkenyl, alkynyl, aryl eller heteroaryl.

Menetelmä taksolin valmistamiseksi oksatsinonin avulla

Keksintö koskee uutta oksatsinonia, menetelmää sen valmistamiseksi ja menetelmää taksolin valmistamiseksi tällaisen oksatsinonin avulla.

Taksaaniryhmän terpeenit, johon taksoli kuuluu, on herättänyt sekä biologista että kemiallista mielenkiintoa. Taksoli on lupaava kemoterapeuttinen syöpälääke, jolla on laajavaikutteiset antileukeemiset ja kasvaintenvastaiset ominaisuudet, ja sillä on kaava



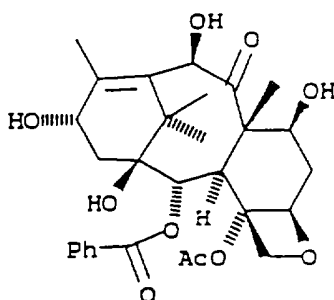
20 Johtuen tästä lupaavasta aktiivisuudesta taksolia tutkitaan kliinisesti tällä hetkellä sekä Ranskassa että Yhdysvalloissa.

Taksolia näihin klinisiin kokeisiin saadaan tällä hetkellä useiden marjakuusilajien kaarnasta. Näiden hitaasti kasvavien ikivihreiden puiden kaarnasta löytyy kuitenkin vain pieniä määriä taksolia, ja tämä on ollut syynä huoleen siitä, ettei rajoitettu saanti vastaisi kysyntää. Johtuen tästä kemistit ovat viime vuosina yrittäneet löytää käyttökelpoisen synteesimenetelmän taksolien valmistamiseksi. Toistaiseksi tulokset eivät ole olleet täysin tyydyttävät.

Eräässä ehdotetussa menetelmässä tetrasyklinen taksaaniydin syntetisoidaan lähtien kaupallisista yhdisteistä. Holton et. al. ovat raportoineet taksolin sukulaisaineen taksusiinin synteesin, JACS 110, 6558 (1988). Tässä

yrityksessä saavutetussa edistyksestä huolimatta on todennäköistä, että taksolin varsinainen kokonaissynteesi tulee olemaan monivaiheinen, pitkä ja kallis menetelmä.

Vaihtoehtoisen lähestymistavan taksolin valmistamiseksi ovat kuvanneet Greene et al. JACS 110, 5917 (1988), ja se perustuu seuraavan kaavan mukaisen 10-deasetyyllibakkatiini III:n käyttöön



15

10-deasetyyllibakkatiini III on helpommin saatavissa kuin taksoli, koska sitä on Taxus baccatan lehdissä. Greene et al.'n menetelmän mukaan 10-deasetyyllibakkatiini III muutetaan taksoliksi liittämällä C-16-asetyyliryhmä ja C-13-β-amidoesterisivuryhmä esteröimällä C-13-alkoholi β-amidokarboksyylihappoyksiköllä. Vaikka tämä menetelmä vaatii suhteellisen vähän vaiheita, β-amidokarboksyylihappoyksikön synteesi on monivaiheinen menetelmä, joka etenee huonolla saannolla, ja kytkentäreaktio on hankala ja etenee myös huonolla saannolla. Tämä kytkentäreaktio on kuitenkin avainvaihe kaikissa kysymykseen tulevissa taksolin tai biologisesti aktiivisten taksolijohdannaisien synteesissä, koska Wani et al. JACS 93, 2325 (1971) ovat osoittaneet, että β-amidoesterisivuketjun läsnäolo C-13-asemassa on välttämätön kasvainten vastaiselle aktiiviteetille.

30

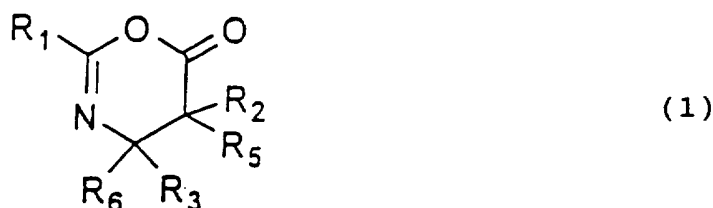
Suurimpia vaikeuksia taksolin ja muiden potentiaallisten kasvainten vastaisten yhdisteiden synteesissä on se, että puuttuu helposti saatavissa oleva ryhmä, jonka voitaisiin helposti liittää C-13-hapteen β-amidoesterisivuketjun aikaansaamiseksi. Tällaisen yksikön kehittäminen

35

ja menetelmä sen liittämiseksi korkealla saannolla helpot-  
 taisi sekä taksolin että samantyyppisten kasvaimen vas-  
 taisten yhdisteiden, joilla on modifioituja ydinsubsti-  
 tuentteja tai modifioitu C-13-sivuketju, syntetisoimista.  
 5 Tämä tarve on nyt toteutettu: on keksitty uusi, helposti  
 saatavissa oleva sivuketjuprekursori ja tehokas menetelmä  
 sen liittämiseksi C-13-hapteen.

Nyt esillä oleva keksintö koskee mm. taksolien syn-  
 teesissä käyttökelpoista sivuketjuprekursoria ja menetel-  
 10 mää sivuketjuprekursorin liittämiseksi taksolivälituotteen  
 saamiseksi suhteellisen korkealla saannolla.

Keksintö koskee sivuketjuprekursoria eli oksatsino-  
 nia, jolla on kaava



20 jossa  $R_1$  on aryyli, heteroaryyli, alkyyli, alkenyyli, al-  
 kynyyli tai ryhmä  $-OR_7$ , jossa  $R_7$  on alkyyli, alkenyyli,  
 alkynyyli, aryyli tai heteroaryyli;  $R_2$  ja  $R_5$  ovat itsenäi-  
 sestä vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli, hetero-  
 25 aryyli tai ryhmä  $-OR_8$ , jossa  $R_8$  on alkyyli, alkenyyli, al-  
 kynyyli, aryyli, heteroaryyli tai hydroksyylin suojaryhmä;  
 ja  $R_3$  ja  $R_6$  ovat itsenäisesti vety, alkyyli, alkenyyli, al-  
 kynyyli, aryyli tai heteroaryyli.

Keksintö koskee myös menetelmää taksolivälituotteen  
 30 valmistamiseksi saattamalla alkoholi reagoimaan oksatsino-  
 nin kanssa siten, että läsnä on riittävä määrä aktivoivaa  
 ainetta, jotta muodostuisi  $\beta$ -amidoesteriryhmä, joka on  
 käyttökelpoinen taksolin synteesissä.

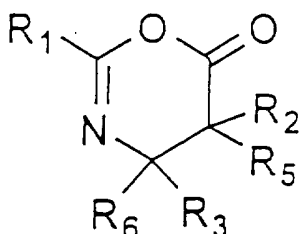
Keksintö koskee myös menetelmää taksolin valmista-  
 35 miseksi saattamalla alkoholi reagoimaan kaavan 1 mukaisen

oksatsinonin kanssa siten, että läsnä on riittävä määrä aktivoivaa ainetta, jotta muodostuisi  $\beta$ -amidoesteritaksolivilituote. Välituote on käyttökelpoinen taksolin synteesissä.

5           Keksinnön muut kohteet ja ominaisuudet ovat osittain itsestään selvät ja osittain niistä mainitaan erikseen.

          Keksintö koskee kaavan 1 mukaista oksatsinonia ja sen johdannaisia

10



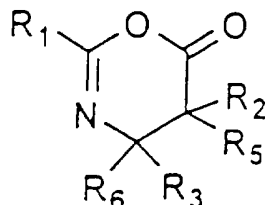
15

jossa  $R_1$  on aryyli, heteroaryyli, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli tai ryhmä  $-OR_7$ , jossa  $R_7$  on alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli tai heteroaryyli;  $R_2$  ja  $R_5$  ovat itsenäisesti vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli, heteroaryyli tai ryhmä  $-OR_8$ , jossa  $R_8$  on alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli, heteroaryyli tai hydroksyylin suojarahma; ja  $R_3$  ja  $R_6$  ovat itsenäisesti vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli tai heteroaryyli.

25

Kaavan 1 mukainen oksatsinoni on edullisesti tyyppejä

30



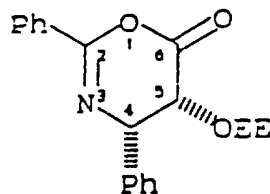
(1A)

jossa  $R_1$ ,  $R_3$  ja  $R_6$  on määritelty yllä. Edullisimmin  $R_6$  on etoksietyyli tai 2,2,2-trikloorietoksimetyyli. Siten edullisimmalla oksatsinonilla, jossa  $R_1$  ja  $R_3$  tarkoittavat

35

fenyyliä,  $R_5$  tarkoittaa vetyä ja  $R_2$  tarkoittaa ryhmää  $-OR_8$ , jolloin  $R_8$  tarkoittaa etoksietyyliä, on kaava

5

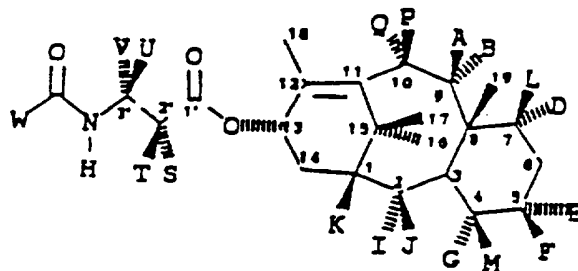


(2)

10 IUPAC-sääntöjen mukaan kaavan 2 mukaisen oksatsinonin nimi on 2,4-difenyyli-5-(1-etoksietoksi)-4,5-dihydro-1,3-oksatsin-6-oni.

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää seuraavan kaavan mukaisten taksolivälituotteiden, luonnollisten taksolien ja ei luonnossa esiintyvien taksolien valmistamiseksi

20



(3)

jossa

25

A ja B ovat itsenäisesti vety tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; tai

A ja B ovat yhdessä okso;

30

L ja D ovat itsenäisesti vety tai hydroksi tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi;

E ja F ovat itsenäisesti vety tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; tai

35

E ja F ovat yhdessä okso;

G on vety, hydroksi tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; tai

G ja M ovat yhdessä okso tai metyleeni; tai

G ja M ovat yhdessä oksiraani; tai

5 M ja F ovat yhdessä oksetaani;

J on vety, hydroksi tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; tai

I on vety, hydroksi tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; tai

10 I ja J ovat yhdessä okso; ja

K on vety, hydroksi tai alempi alkoksi, alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; ja

15 P ja Q ovat itsenäisesti vety tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; tai

P ja Q ovat yhdessä okso; ja

20 S ja T ovat itsenäisesti vety tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; tai

S ja T ovat yhdessä okso; ja

U ja V ovat itsenäisesti vety, hydroksi alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli, heteroaryyli tai substituoitu ayyli; ja

25 W on aryyli, substituoitu aryyli, alempi alkyyli, alkenyyli tai alkynyyli.

30 Taksolin alkyyliryhmät, joko sellaisinaan tai varustettuina erilaisilla yllä mainituilla substituentteilla, ovat edullisesti alempia alkyyliryhmiä, joiden pääketjuissa on yhdestä kuuteen hiiliatomia, kuitenkin korkeintaan kymmenen. Ne voivat olla suoria tai haaroittuneita, ja niitä ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tert-butyyli, heksyyli jne.

35 Taksolin alkenyyliiryhmät, joko sellaisinaan tai varustettuina erilaisilla yllä mainituilla substituentteilla, ovat edullisesti alempia alkenyyliiryhmiä, joiden pääket-

juissa on kahdesta kuuteen hiiliatomia, kuitenkin korkeintaan kymmenen. Ne voivat olla suoria tai haaroittuneita, ja niitä ovat etenyyli, propenyyli, isopropenyyli, butenyyli, isobutenyyli, heksenyyli jne.

5           Taksolin alkynyyliiryhmät, joko sellaisinaan tai varustettuina erilaisilla yllä mainituilla substituenteilla, ovat edullisesti alempia alkynyyliiryhmiä, joiden pääketjuissa on kahdesta kuuteen hiiliatomia, kuitenkin korkeintaan kymmenen. Ne voivat olla suoria tai haaroittuneita, ja niitä ovat etynyyli, propynyyli, butynyyli, isobutynyyli, heksynyyli jne.

Alkanoyylioksiiryhmänä voi olla esim. asetaatti, propionaatti, butyraatti, valeraatti, isobutyraatti jne. Edullisemmin alkanoyylioksiiryhmänä on asetaatti.

15           Taksolin aryyliiryhmät, joko sellaisinaan tai varustettuina erilaisilla substituenteilla, ovat kuudesta kymmeneen hiiliatomia sisältäviä ryhmiä, kuten fenyyli,  $\alpha$ -naftyyli tai  $\beta$ -naftyyli jne. Substituentteina voi olla alkaanioksi, hydroksi, halogeeni, alkyyli, aryyli, alkenyyli, asyyli, asyloksi, nitro, amino, amido jne. Fenyyli on edullisin aryyli.

20           Termillä aryloyylioksi tarkoitetaan aromaattisia heterosyklisiä ryhmiä, termillä aryyli tarkoitetaan mitä tahansa ryhmää, johon ei sisälly heteroatomia, ja termillä heteroaryyli tarkoitetaan mitä tahansa ryhmää, jossa on aromaattinen rengas, johon sisältyy heteroatomi.

25           Substituenttien A, B, D, L, E, F, G, M, I, J, K, P, Q, S, T, U, V ja W edulliset merkitykset on lueteltu alla taulukossa I.

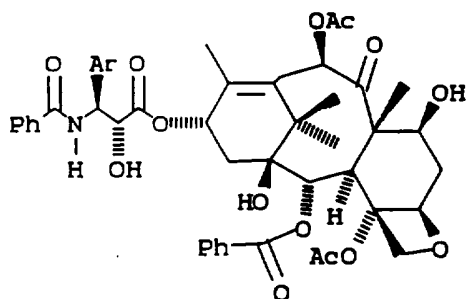
Taulukko I

A ja B yhdessä ovat oksi	A=B	A=OCOR B=H	A=B=H	
L=H D=OH	L=OH D=H	L=D=H		
E=H F=OAc	E=OAc F=H	E ja F yhdessä ovat oksi	E=H F=O (oksetaani)	
G ja M yhdessä ovat CH <sub>2</sub>	G=CH <sub>2</sub> M=O (epoksidi)	G=O M=CH <sub>2</sub> (epoksidi)	G ja M yhdessä ovat oksi	G=H M=CH <sub>2</sub> O (oksetaani)
I=J=O	I=J=H	I=COPh J=H	I=COAr J=H	
K=H	K=OH	K=OR	K=OCOR	K=OCOAr
P ja Q yhdessä ovat oksi	P=H Q=OAc	P=OCOR Q=H	P=Q=H	
S ja T yhdessä ovat oksi	S=H T=OCOR	S=H T=OR	S=OCOR T=H	S=OH T=H U=V=H
U=H V=R	U=H V=Ph	U=H V=Ar	U=Ph V=H	U=R V=H
W=R	W=Ph	W=Ar		

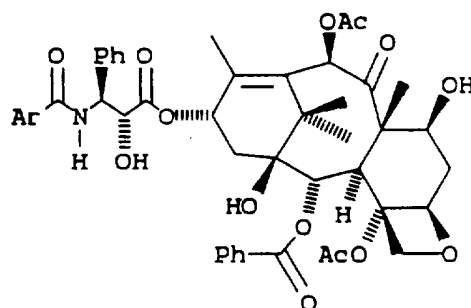
104487

Alla esitetään yleisen kaavan mukaisia esimerkkijohdisteita:

5



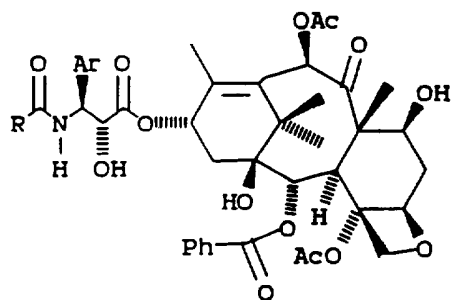
4



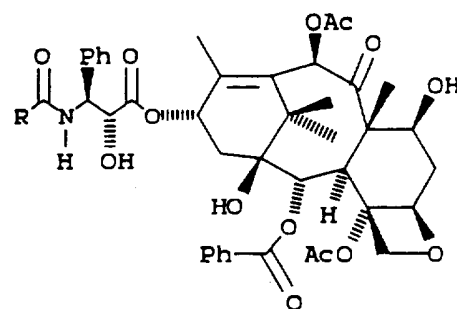
5

10

15



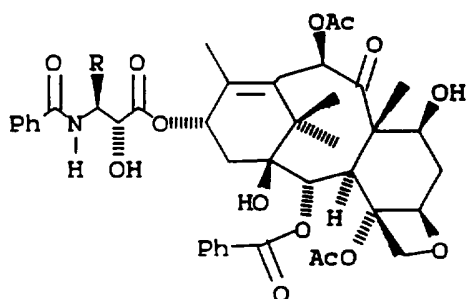
6



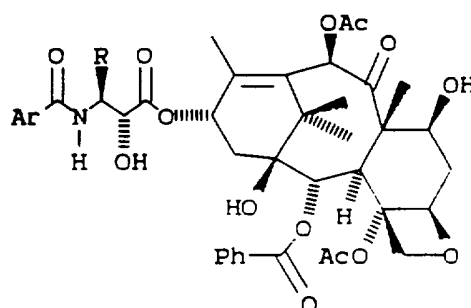
7

20

25



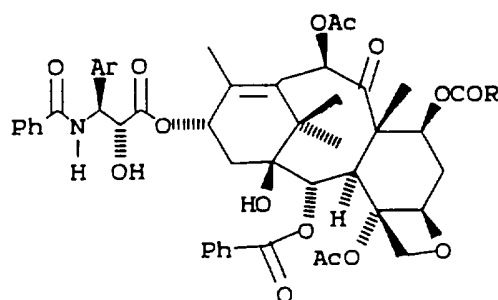
8



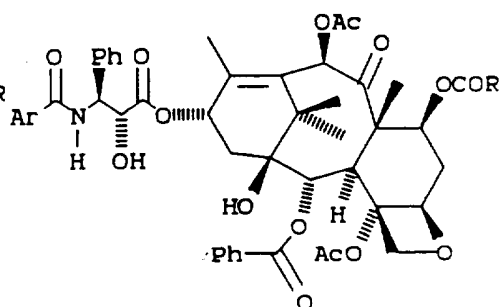
9

30

5

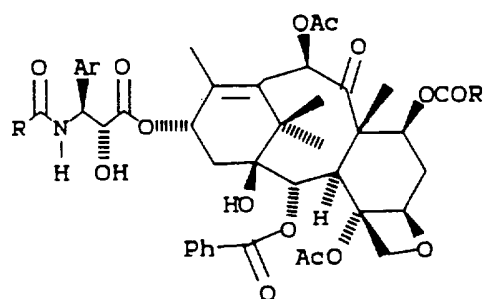


10

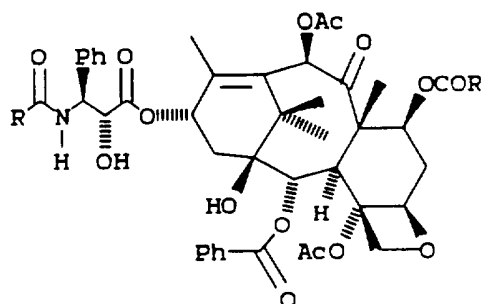


11

10

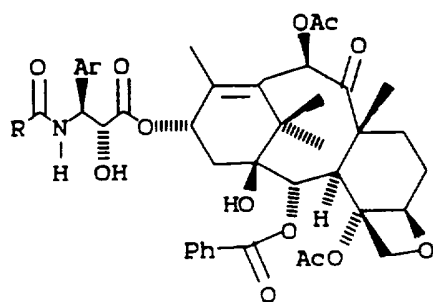


12

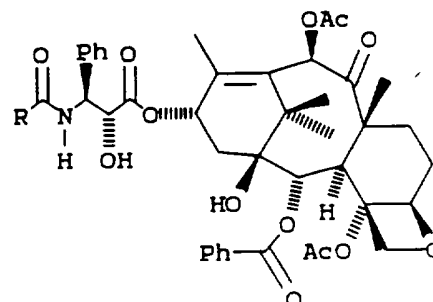


13

20



14

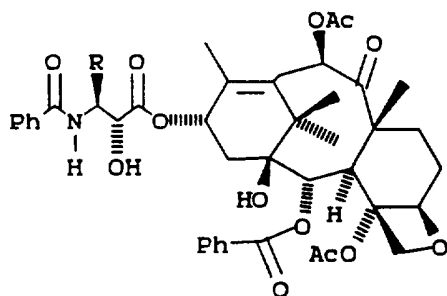


15

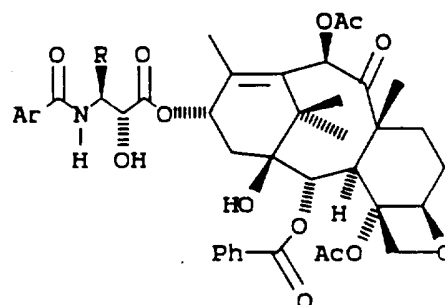
25

30

5

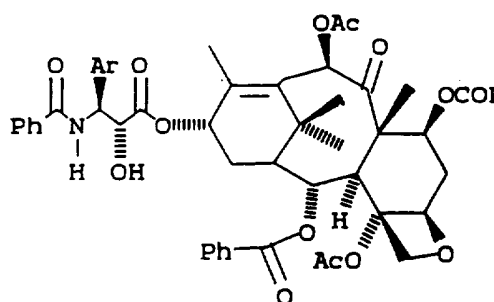


16

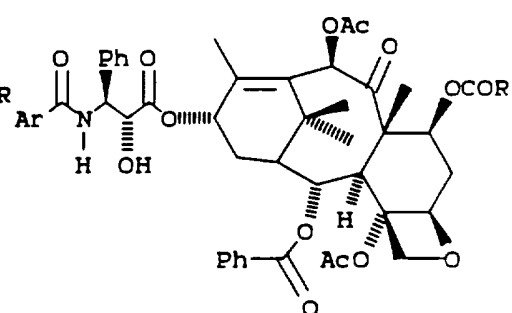


17

10

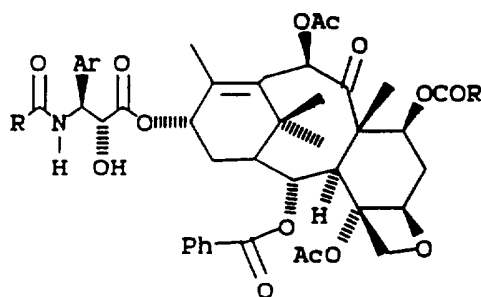


18

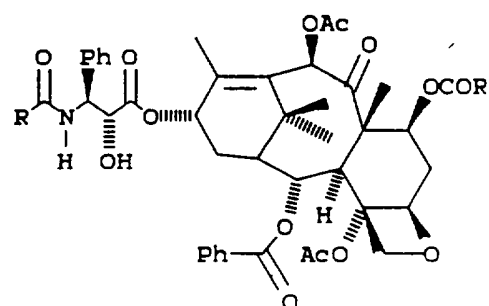


19

20



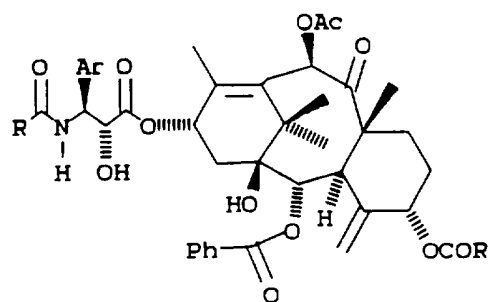
20



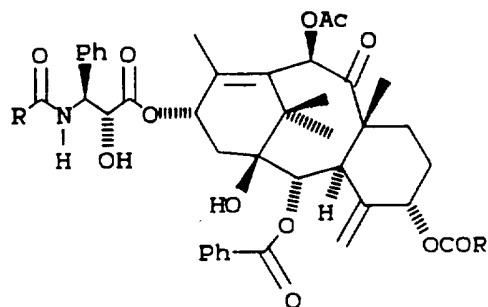
21

30

5

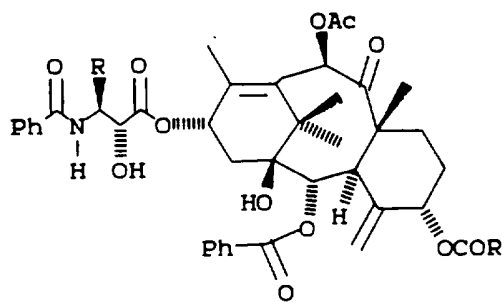


22

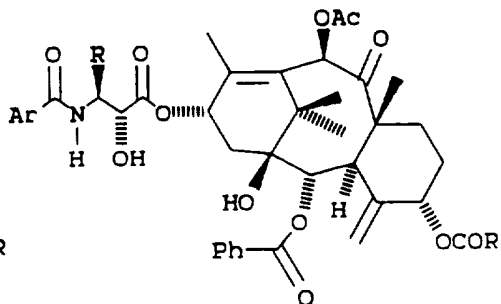


23

10

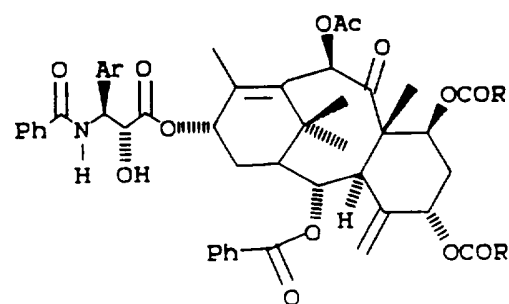


24

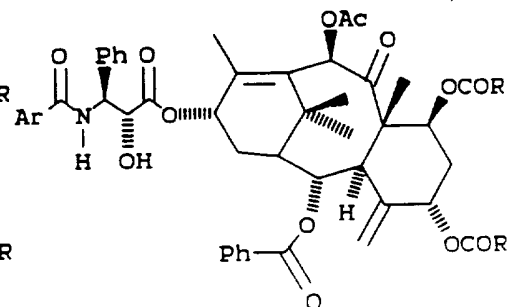


25

20



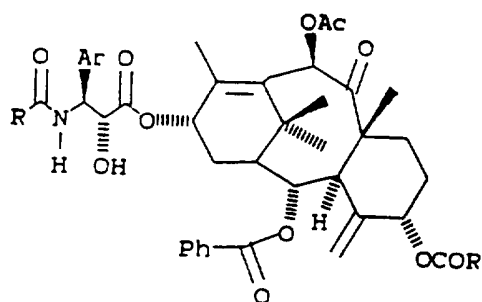
26



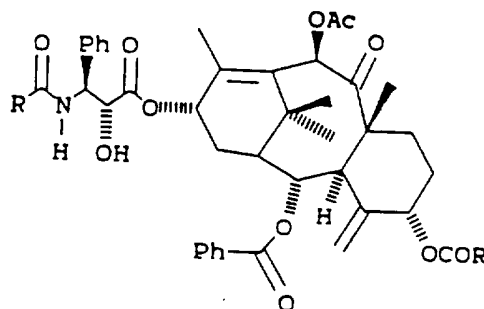
27

30

5



28

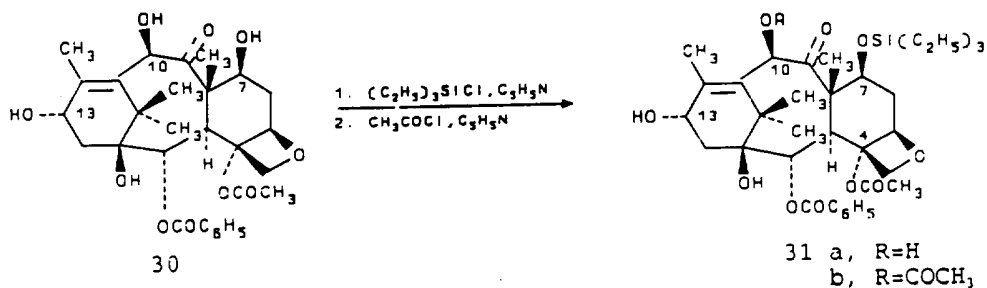


29

10 Keksinnön mukaisen menetelmän mukaisesti kaavan 1  
 mukaiset oksatsinonit muutetaan  $\beta$ -amidoestereiksi alkoho-  
 lin ja aktivointiaineen, edullisesti tertiäärisen amiinin,  
 kuten trietyyliamiinin, di-isopropyylietyyliamiinin, pyri-  
 diinin, N-metyyli-imidatsolin tai 4-dimetyyliaminopyridii-  
 15 nin (DMAP), läsnä ollessa. Kaavan 1 mukaiset oksatsinonit  
 reagoivat esimerkiksi yhdisteiden kanssa, joissa on tak-  
 saanin tetrasyklinen ydin ja C-13-hydroksyyliiryhmä, 4-di-  
 metyyliaminopyridiinin (DMAP) läsnä ollessa, jolloin saa-  
 20 daan yhdisteitä, joissa on  $\beta$ -amidoesteriryhmä C-13-asemas-  
 sa.

Edullisimmin alkoholi on 7-O-trietyylisilyylibak-  
 katiini III, jonka valmistuksen ovat kuvanneet Greene et  
 al., JACS 110 5917 (1988). Kuten Greene et al. ovat ku-  
 vanneet 10-deasetyylibakkatiini III muutetaan 7-O-trietyy-  
 25 lisilyylibakkatiini III:ksi seuraavan reaktiokaavion mu-  
 kaan:

30



35

Optimaalisiksi väitetyissä olosuhteissa 10-deasetyylibakkatiini III saatetaan reagoimaan  $(C_2H_5)_3SiCl:n$  (20 ekv.) kanssa 23 °C:n lämpötilassa argonatmosfäärissä 20 tunnin ajan pyridiinin (50 ml/mmol) läsnä ollessa, jolloin saadaan 7-trietyylisilyyli-10-deasetyylibakkatiini III (31 a). Saanto on 84 - 86 % puhdistuksen jälkeen. Tuotetta asyloidaan  $CH_3COCl:l$ lla (5 ekv.) ja pyridiinillä (25 ml/mmol yhdistettä 31 a) 0 °C:n lämpötilassa argonatmosfäärissä 48 tunnin ajan, jolloin saadaan 86 % 7-O-trietyylisilyyli-

5  
10

katiini III:a (31 b). Greene et al., JACS 110 5917 (1988). Kuten seuraavasta reaktiokaaviosta ilmenee, 7-O-trietyylisilyyli-

15

katiini III (31 b) voidaan saattaa reagoimaan keksinnön mukaisen oksatsinonin kanssa huoneen lämpötilassa, jolloin saadaan taksolivälituote, jossa C-7- ja C-2'-hydroksyyli-

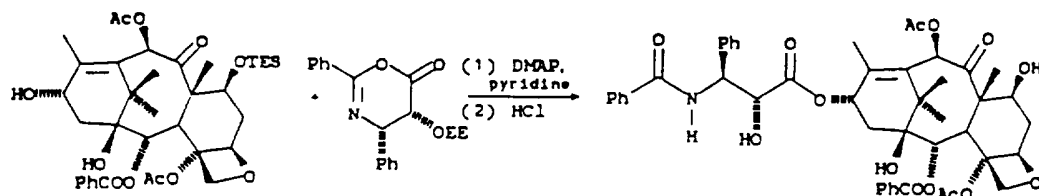
20

ryhmät on suojattu trietyylisilyyli- ja etoksietyylisuo-

25

jaryhmällä. Nämä ryhmät hydrolysoidaan lievässä olosuhteissa, jottei esterisidos tai taksolin substituentit häiriidy. Taksolin synteesi lähtien kaavan 2 mukaisesta oksatsinonista suoritetaan seuraavasti:

20



25

31b

2

taksoli

Vaikka tämän kaavion mukaan saadaan luonnonmukaista taksolia, käyttämällä modifioituja oksatsinoneja tai tetrasyklisiä alkoholeja, joita saadaan luonnosta tai synteettisesti, voidaan valmistaa muita synteettisiä taksoleja, joita on käsitelty tässä keksinnössä.

30

Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan 1 mukainen oksatsinoni muuttaa  $\beta$ -amidoesteriksi aktivointiaineen ja alkoh-

35

lin, joka on muu kuin 7-O-trietyylisilylibakkatiini III, läsnä ollessa, jolloin saadaan taksolivälituote. Taksolin synteesiä voidaan jatkaa välituotteesta käyttämällä sopivaa reaktiokaaviota.

5 Oksatsinonin alkyyliryhmät, joko sellaisinaan tai varustettuina erilaisilla substituenteilla, ovat edullisesti alempia alkyyliryhmiä, joissa on jopa viisitoista hiiliatomia ja pääketjussa yhdestä kuuteen hiiliatomia. Ne voivat olla suorina tai haaroittuneita, kuten metyyli, 10 etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tert-butyyli, heksyyli jne.

Oksatsinonin alkenyyliryhmät, joko sellaisinaan tai varustettuina erilaisilla substituenteilla, ovat edullisesti alempia alkenyyliryhmiä, joissa on jopa viisitoista 15 hiiliatomia ja pääketjussa kahdesta kuuteen hiiliatomia. Ne voivat olla suorina tai haaroittuneita, kuten etenyli, propenyli, isopropenyli, butenyli, isobutenyli, heksenyli jne.

Oksatsinonin alkynyyliryhmät, joko sellaisinaan tai varustettuina erilaisilla substituenteilla, ovat edullisesti alempia alkynyyliryhmiä, joissa on jopa viisitoista 20 hiiliatomia ja pääketjussa kahdesta kuuteen hiiliatomia. Ne voivat olla suorina tai haaroittuneita, kuten etynyli, propynyli, butynyli, isobutynyli, heksynyli jne.

25 Oksatsinonin alkanoyylioksiryhmänä voi olla asetaatti, propionaatti, butyraatti, valeraatti, isobutyraatti jne. Edullisemmin alkanoyylioksiryhmänä on asetaatti.

Oksatsinonin aryyliiryhmät, joko sellaisinaan tai varustettuina erilaisilla substituenteilla, ovat kuudesta 30 viiteentoista hiiliatomia sisältäviä ryhmiä, kuten fenyyli,  $\alpha$ -naftyyli,  $\beta$ -naftyyli jne. Substituentteina voi olla alkaanioksi, hydroksi, halogeeni, alkyli, aryyli, alkenyyli, asyyli, asyloksi, nitro, amino, amido jne. Fenyyli on edullisin aryyli.

35 Kuten yllä on mainittu,  $R_2$  ja  $R_5$  voivat kaavan 1 mukaisessa oksatsinonissa tarkoittaa ryhmää  $-OR_6$ , jolloin  $R_6$

tarkoittaa alkyylia, asyylia, ketaalia, etoksietyyliä ("EE"), 2,2,2-trikloorietoksimetyyliä tai muita hydroksyylin suojaryhmiä, kuten asetaaleja tai eettereitä, esim. metoksimetyyliä ("MOM"), bentsyylioksimetyyliä; estereitä, 5 kuten asetaatteja, karbonaatteja, esim. metyylikarbonaatteja, jne. Erilaisia hydroksyylin suojaryhmiä ja niiden valmistustapoja löytyy kirjasta "Protective Groups in Organic Synthesis" (T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981). Käytettävät hydroksyylioryhmät pitää voida poistaa helposti 10 riittävän lievissä olosuhteissa, jotta esterisidos tai taksolivialituotteen muut substituentit eivät häiriidy.  $R_8$  on edullisesti etoksietyyli tai 2,2,2-trikloorietoksimetyyli ja edullisimmin etoksietyyli.

Oksatsinonin substituenttien  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ja 15  $R_8$  edulliset merkitykset on lueteltu tässä seuraavassa.

$R_1 = OR_7$       $R_1 = Ar$       $R_1 = p\text{-MeOPh}$       $R_1 = alkyyli$       $R_1 = alkenyyli$       $R_1 = alkynyyli$       $R_1 = H$   
 $R_2 = OR_8$   
 $R_3 = Ph$       $R_3 = Ar$       $R_3 = p\text{-MeOPh}$       $R_3 = alkyyli$       $R_3 = alkenyyli$       $R_3 = alkynyyli$       $R_3 = H$   
 $R_5 = H$   
 $R_6 = H$   
 $R_7 = alkyyli$       $R_7 = alkenyyli$       $R_7 = alkenyyli$       $R_7 = aryyli$       $R_7 = heteroaryyli$   
 $R_8 = EE$       $R_8 = alkyyli$       $R_8 = OCOR$       $R_8 = MOM$       $R_8 = Cl_3CCH_2OCH_2$



reagenssit: (a) trietyyliamiini,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 18 h; (b) 4 ekv. ceriumammoniumnitraattia,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , -10 °C, 10 min; (c) KOH, THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , 0 °C, 30 min; (d) etyylivinyylieetteri, THF, tolueenisulfonihappo (kat.), 0 °C, 1,5 h; (e)  $\text{CH}_3\text{Li}$ , eetteri, -78 °C, 10 min; betsoyylikloridi, -78 °C, 1 h.

Lähtöaineet ovat helposti saatavissa.  $\alpha$ -asyylioksi-asetyylikloridi valmistetaan glykolihaposta ja syklokon-  
densoituu tertiäärin amiinin läsnäollessa imiinien kans-  
sa, jotka valmistetaan aldehydeistä ja p-metoksianiliinis-  
ta, jolloin saadaan 1-p-metoksifenyyl-3-asyylioksi-4-  
aryyliatsetidin-2-oneja.

Hapettamalla ceriumammoniumnitraatilla voidaan p-  
metoksifenyyliryhmä helposti poistaa, ja asyylioksiryhmä  
voidaan hydrolysoida standardiolosuhteissa, jolloin saa-  
daan 3-hydroksi-4-aryyliatsetidin-2-oneja.

3-hydroksiryhmä voidaan suojata tavanomaisilla suo-  
jaryhmillä, kuten 1-etoksietyyliryhmällä. Raseeminen 3-  
hydroksi-4-aryyliatsetidin-2-oni hajotetaan edullisesti  
puhtaiksi enantiomeereiksi ennen suojausta uudelleenki-  
teyttämällä vastaavat 2-metoksi-2-(trifluorimetyyli)fenyy-  
lietikkaesterit, ja vain oikealle kiertävä enantiomeeri  
käytetään taksolin valmistamiseksi. Joka tapauksessa voi-  
daan 3-(1-etoksietoksi)-4-fenyliatsetidin-2-oni muuttaa  
kaavan 32 mukaiseksi  $\beta$ -laktaamiksi käsittelemällä emäksel-  
lä, edullisesti n-butyylililitiumilla ja aroyylikloridilla,  
-78 °C:ssa tai alempana.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

cis-2,4-difenyyl-5-(1-etoksietoksi)-4,5-dihydro  
1,3-oksatsin-6-oni

**cis-1-p-metoksifenyyl-3-asetoksi-4-fenyliatseti-  
din-2-oni**

Liuokseen, jossa oli 962 mg (4,56 mmol) bentsalde-  
hydistä ja p-metoksianiliinistä saatua imiiniä ja 0,85 ml  
(6,07 mmol) trietyyliamiinia 15 ml:ssa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lisättiin  
tipoitain -20 °C:ssa 413 mg (3,04 mmol)  $\alpha$ -asetoksiase-

tyylikloridia 15 ml:ssa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Reaktioseos sai lämmetä 25 °C:een 18 h:n aikana. 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :a lisättiin ja liuos uutettiin 30 ml:lla 10-%:ista vesipitoista HCl. Orgaaninen kerros pestiin 30 ml:lla vettä ja 30 ml:lla kyllästettyä vesipitoista natriumvetykarbonaattia, kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin kiinteä aine. Kiinteä aine trituroitiin 50 ml:lla heksaania ja seos suodatettiin. Jäljelle jäänyt kiinteä aine kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/heksaanista, jolloin saatiin 645 mg (68 %) cis-1-p-metoksifenyyli-3-asetoksi-4-fenyyliatsetidin-2-onia valkoisina kiteinä, sp. 163 °C.

**cis-3-asetoksi-4-fenyyliatsetidin-2-oni**

Liuokseen, jossa oli 20,2 g cis-1-p-metoksifenyyli-3-asetoksi-4-fenyyliatsetidin-2-onia 700 ml:ssa asetonitriiliä, lisättiin -10 °C:ssa hitaasti 450 ml ceriumammونیumnitraattivesiliuosta yhden tunnin aikana. Seosta sekoitettiin vielä 30 min -10 °C:ssa, ja lisättiin 500 ml eetteriä. Vesifaasi uutettiin kahdesti 100 ml:lla eetteriä, ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kahdesti 100 ml:lla vettä, kahdesti 100 ml:lla kyllästettyä, vesipitoista natriumbisulfiittiliuosta, kahdesti 100 ml:lla kyllästettyä, vesipitoista natriumvetykarbonaattia ja väkevöitiin, jolloin saatiin 18,5 g kiinteää ainetta. Uudelleenkiteytys aseton/heksaanista antoi 12,3 g (92 %) cis-3-asetoksi-4-fenyyliatsetidin-2-onia valkoisina kiteinä, sp. 152 - 154 °C.

**cis-3-hydroksi-4-fenyyliatsetidin-2-oni**

Seokseen, jossa oli 200 ml THF:a ja 280 ml 1 M vesipitoista kaliumhydroksidiliuosta, lisättiin 0 °C:ssa tiipoittain 40 min:n aikana 4,59 g (22,4 mmol) cis-3-asetoksi-4-fenyyliatsetidin-2-onia 265 ml:ssa THF:a. Liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa 1 h, ja 100 ml vettä ja 100 ml kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta lisättiin. Seos uutettiin neljästi 200 ml:lla etyyliasetaattia, ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 3,54 g (97 %) raseemista

cis-3-hydroksi-4-fenyyliatsetidin-2-onia valkoisina kiteinä, sp. 147 - 149 °C. Tämä erotettiin enantiomeereikseen kiteyttämällä uudelleen sen 2-metoksi-2-(trifluorime-  
tyyli)fenyylietikkahappesteri heksaani/asetonista ja hydrolysoimalla  $[\alpha]^{25}_{\text{Hg}^{117}}$ .

**cis-3-(1-etoksietoksi)-4-fenyyliatsetidin-2-oni**

Liuokseen, jossa oli 3,41 g (20,9 mmol) cis-3-hydroksi-4-fenyyliatsetidin-2-onia 15 ml:ssa THF:a, lisättiin 0 °C:ssa 5 ml etyylivinyylieetteriä ja 20 mg (0,2 mmol) metaanisulfonihappoa. Liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa 20 min, liuos laimennettiin 20 ml:lla kyllästettyä, vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta ja uutettiin kolmesti 40 ml:lla etyyliasettaattia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 4,87 g (99 %) cis-3-(1-etoksietoksi)-4-fenyyliatsetidin-2-onia värittömänä öljynä.

**cis-1-bentsoyyli-3-(1-etoksietoksi)-4-fenyyliatsetidin-2-oni**

Liuokseen, jossa oli 2,35 g (10 mmol) cis-3-(1-etoksietoksi)-4-fenyyliatsetidin-2-onia 40 ml:ssa THF:a, lisättiin -78 °C:ssa 6,1 ml (10,07 mmol) 1,65 M n-butyyllitiumin heksaaniliuosta. Seosta sekoitettiin 10 min -78 °C:ssa, ja 1,42 g (10,1 mmol) bentsoyylikloridia 10 ml:ssa THF:a lisättiin. Sekoitusta jatkettiin -78 °C:ssa 1 h, minkä jälkeen lisättiin 70 ml kyllästettyä, vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta ja uutettiin kolmesti 50 ml:lla etyyliasettaattia. Yhdistetyt etyyliasettaattikerrokset kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 3,45 g öljyä. Tämä kromatografoitiin silikaageelillä käyttäen eluenttina etyyliasettaatti/heksaania, jolloin saatiin 3,22 g (95 %) cis-1-bentsoyyli-3-(1-etoksietoksi)-4-fenyyliatsetidin-2-onia värittömänä öljynä.

**2R,3R-N-bentsoyyli-O-(1-etoksietyyli)-3-fenyyliisoseriini**

Liuokseen, jossa oli 460 mg (1,36 mmol) cis-1-bentsoyyli-3-(1-etoksietoksi)-4-fenyyliatsetidin-2-onia

20 ml:ssa THF:a, lisättiin 0 °C:ssa 13,5 ml 1 M kaliumhydroksidin vesiliuosta (13,5 mmol). Liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa 10 min, ja THF haihdutettiin. Seos jaettiin 1 N kloorivetyhapon (12 ml) ja kloroformin (30 ml) välillä. 5 Vesikerros uutettiin kahdesti 30 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformiuutteet kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 416 mg (86 %) 2R,3S-N-bentsoyyli-O-(1-etoksietyyli)-3-fenyli-isoseriiniä (kaava 33, jolloin R<sub>1</sub> ja R<sub>3</sub> tarkoittavat fenyyliä ja R<sub>2</sub> tarkoittaa etoksietyyliä). 10

**cis-2,4-difenyli-5-(1-etoksietoksi)-4,5-dihydro-1,3-oksatsin-6-oni 2**

Liuokseen, jossa oli 416 mg (1,16 mmol) 2R,3S-N-bentsoyyli-O-(1-etoksietyyli)-3-fenyli-isoseriiniä 20 ml:ssa THF:a, lisättiin 261 mg (2,33 mmol) kiinteää natrium-kalium-tert-butoksidia, ja seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 30 min. Metaanisulfonylikloridia (134 mg, 1,16 mmol) 3,2 ml:ssa THF:a lisättiin, ja seosta sekoitettiin 1,5 h 25 °C:ssa. Seos laimennettiin 80 ml:lla heksaania ja etyyliasetaattia, ja tämä liuos uutettiin 20 ml:lla kyl- 20 lästettyä vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta ja 10 ml:lla suolaliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 256 mg (65 %) cis-2,4-difenyli-5-(1-etoksietoksi)-4,5-dihydro-1,3-oksatsin-6-onia 2, värittömänä öljynä,  $[\alpha]^{25}_{\text{Hg}^{-22}}$  (CHCl<sub>3</sub>; c = 25 1,55).

Esimerkki 2

Taksolin valmistus

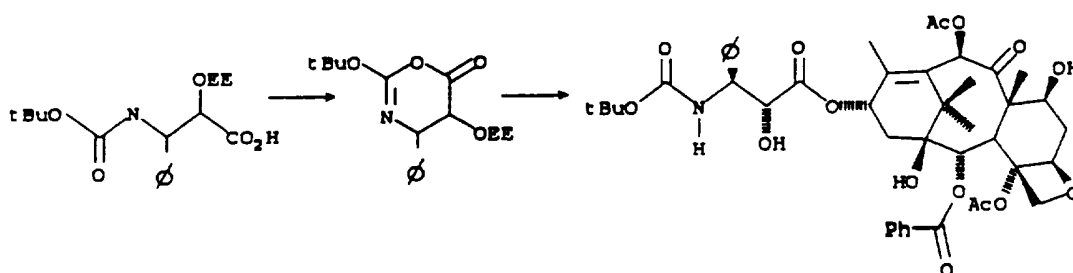
Pieneen reaktioastiaan lisättiin 77 mg (0,218 mmol 30 (-)-cis-2,4-difenyli-5-(1-etoksietoksi)-4,5-dihydro-1,3-oksatsiini-6-onia 2, 40 mg (0,057 mmol) 7-O-trietyylisilylibakkatiini III:a, 6,9 mg (0,057 mmol) 4-dimetyyliami- nopyridiiniä (DMAP) ja 0,029 ml pyridiiniä. Seosta sekoitettiin 25 °C:ssa 12 h ja laimennettiin 100 ml:lla etyy- 35 liasetaattia. Etyyliasetattiliuos uutettiin 20 ml:lla

10-%:ista vesipitoista kuparisulfaattiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös suodatettiin silikageelin läpi ja eluoitiin etyyliasetaatilla. Flash-kromatografia silikageelin läpi käyttäen etyyliasetaatti/heksaania eluenttina ja senjälkeinen uudelleenkiteytys etyyliasetaatti/heksaanista antoi 46 mg (77 %) 2'-O-(1-etoksietyyli)-7-O-trietyylisilyylitaksolia noin 2:1-dia-steromeeriseoksena ja 9,3 mg (23 %) 7-O-trietyylisilyylibakkatiini III:a. Saanto laskettuna kuluneen 7-O-trietyylisilyylibakkatiini III:n perusteella oli kvantitatiivinen.

5 mg 2'-(1-etoksietyyli)-7-O-trietyylisilyylitaksolia liuotettiin 2 ml:aan etanolia, ja 0,5 ml 0,5-%:ista kloorivetyhappoa lisättiin. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 h ja laimennettiin 50 ml:lla etyyliasetaattia. Liuos uutettiin 20 ml:lla kyllästettyä vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä eluoimalla etyyliasetaatti/heksaanilla, jolloin saatiin 3,8 mg (noin 90 %) taksolia, joka oli identtistä alkuperäisen näytteen kanssa kaikissa suhteissa.

### Esimerkki 3

#### N-debentsoyyli-N-tert-butoksykarbonyylitaksolin valmistus



#### **2-tert-butoksi-4-fenyyli-5-(1-etoksietoksi)-4,5-dihydro-1,3-oksatsin-6-oni**

Liuokseen, jossa oli 409 mg (1,16 mmol) N-tert-bu-

toksikarbonyyli-O-(1-etoksietyyli)-3-fenyyli-isoseriiniä (3) 20 ml:ssa THF:a, lisättiin 261 mg (2,33 mmol) kiinteää kalium-tert-butoksidia, ja liuosta sekoitettiin 30 min 25 °C:ssa. Liuos, jossa oli 134 mg (1,16 mmol) metaanisulfonylikloridia 3,2 ml:ssa THF:a, lisättiin, ja seosta sekoitettiin 1,5 h 25 °C:ssa. Liuos laimennettiin 80 ml:lla heksaania ja etyyliasettaattia, ja tämä liuos uutettiin 20 ml:lla kyllästettyä vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta ja 10 ml:lla suolaliuosta. Orgaaninen kerros 10 kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 235 mg (70 %) 2-tert-butoksi-4-fenyyli-5-(1-etoksi-etoksi)-4,5-dihydro-1,3-oksatsin-6-onia värittömänä öljynä.

**N-debentsoyyli-N-tert-butoksikarbonyylitaksoli**

15 Pieneen reaktioastiaan laitettiin 73 mg (0,218 mmol) 2-tert-butoksi-4-fenyyli-5-(1-etoksietoksi)-4,5-dihydro-1,3-oksatsin-6-onia, 40 mg (0,057 mmol) 7-O-trietyylisilylibakkatiini III:a, 6,9 mg (0,057 mmol) 4-dimetyyliaminopyridiiniä (DMAP) ja 0,029 ml pyridiiniä. Seosta 20 sekoitettiin 12 h 25 °C:ssa ja laimennettiin 100 ml:lla etyyliasettaatilla. Etyyliasettaattiliuos uutettiin 20 ml:lla 10-%:ista vesipitoista kuparisulfaattiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös suodatettiin silikageelitulpan läpi eluoiden etyyliasettaatilla. 25 Flash-kromatografia silikageelin läpi käyttäen etyyliasettaatti/heksaania eluenttina ja senjälkeinen uudelleenkiteytys etyyliasettaatti/heksaanista antoi 44 mg (73 %) N-debentsoyyli-N-tert-butoksikarbonyyli-2'-(1-etoksietoksi)-7-O-trietyylisilyylitaksolia noin 1:1-diastereomeeriseoksena ja 9,3 mg (23 %) 7-O-trietyylisilylibakkatiini III:a. 30

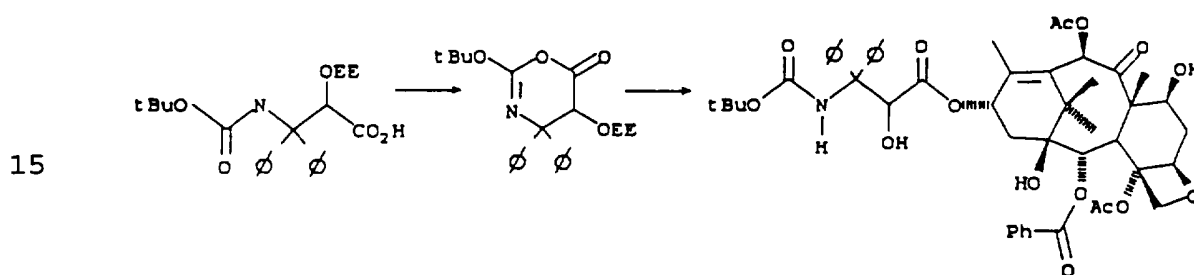
5 mg N-debentsoyyli-N-tert-butoksikarbonyyli-2'-(1-etoksietoksi)-7-O-trietyylisilyylitaksolia liuotettiin 2 ml:aan etanolia, ja 0,5 ml 0,5-%:ista kloorivetyhappoa lisättiin. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 h ja laimennet-

35

tiin 50 ml:lla etyyliasettaattia. Liuos uutettiin 20 ml:lla kyllästettyä vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä eluomalla etyyliasettaatti/heksaanilla, jolloin saatiin 3,8 mg (noin 90 %) N-debentsoyyli-N-tert-butoksykarbonyylitaksolia.

#### Esimerkki 4

10 N-debentsoyyli-N-tert-butoksykarbonyyli-2'-(1-etoksietyyli)-3'-fenyylitaksolin valmistus



20 **2-tert-butoksi-4,4-difenylyli-5-(1-etoksietyoksi)-4,5-dihydro-1,3-oksatsin-6-oni**

Liuokseen, jossa oli 497 mg (1,16 mmol) N-tert-butoksykarbonyyli-O-(1-etoksietyyli)-3,3-difenylyli-isoseriiniä (3) 20 ml:ssa THF:a lisättiin 261 mg (2,33 mmol) kiinteää kalium-tert-butoksidia, ja seosta sekoitettiin 30 min 25 °C:ssa. Liuos, jossa oli 134 mg (1,16 mmol) metaanisulfonyylikloridia 3,2 ml:ssa THF:ä lisättiin, ja seosta sekoitettiin 1,5 h 25 °C:ssa. Seos laimennettiin 80 ml:lla heksaani/etyyliasettaattia ja uutettiin 20 ml:lla kyllästettyä vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta ja 10 ml:lla suolaliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 243 mg (59 %) 2-tert-butoksi-4,4-difenylyli-5-(1-etoksietyoksi)-4,5-dihydro-1,3-oksatsin-6-onia väröttömänä öljynä.

35 **N-debentsoyyli-N-tert-butoksykarbonyyli-3'-fenyylitaksoli**

Pieneen reaktioastiaan laitettiin 90 mg (0,218

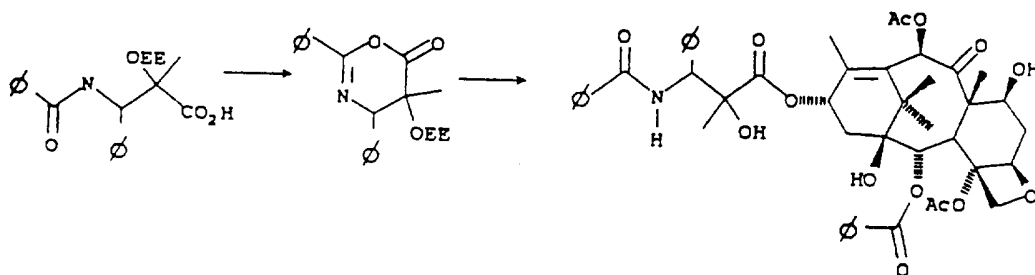
mmol) 2-tert-butoksi-4,4-difenyyli-5-(1-etoksietoksi)-4,5-dihydro-1,3-oksatsin-6-onia, 40 mg (0,057 mmol) 7-O-trietyylisilyyllibakkatiini III:a, 6,9 mg (0,057 mmol) 4-dime-  
 5 tyyliaminopyridiiniä (DMAP) ja 0,029 ml pyridiiniä. Seosta sekoitettiin 12 h 25 °C:ssa ja laimennettiin 100 ml:lla etyyliasettaattia. Etyyliasetatiliuos uutettiin 20 ml:lla 10-%:ista vesipitoista kuparisulfaattiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös suodatettiin silikageelitulpan läpi eluoiden etyyliasetaatilla. Flash-  
 10 kromatografiolla silikageelin läpi käyttäen etyyliasetaat- ti/heksaania eluenttina ja senjälkeinen uudelleenkiteytys etyyliasetaat- ti/heksaanista antoi 44 mg (66 %) N-debentsoy-  
 15 nyli-N-tert-butoksikarbonyyli-2'-(1-etoksietyyli)-3'-fe- nyyli-7-O-trietyylisilyylitaksolia noin 3:1-diastere- oisomeeriseoksena.

5 mg N-debentsoyyl-N-tert-butoksikarbonyyli-2-(1-etoksietyyli)-3'-fenyyli-7-O-trietyylisilyylitaksolia liuotettiin 2 ml:aan etanolia, ja 0,5 ml 0,5-%:ista kloorivetyhappoa lisättiin. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 h  
 20 ja laimennettiin 50 ml:lla etyyliasettaattia. Liuos uutet- tiin 20 ml:lla kyllästettyä vesipitoista natriumvetykar- bonaattiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöi- tiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti sili- kageelillä eluoimalla etyyliasetaat- ti/heksaanilla, jolloin  
 25 saatiin 4,0 mg (noin 90 %) N-debentsoyyl-N-tert-butoksi- karbonyyli-3'-fenyyli-7-O-trietyylisilyylitaksolia.

#### Esimerkki 5

#### 2,4-difenyyli-5-(1-etoksietoksi)-5-metyyli-4,5-di- hydro-1,3-oksatsiini-6-onin valmistus

30



35

Liukseen, jossa oli 430 mg (1,16 mmol) N-bentso-  
yyli-O-(1-etoksietyyli)-2-metyyli-3-fenyyli-isoseriiniä 20  
ml:ssa THF:a, lisättiin 261 mg (2,33 mmol) kiinteää  
kalium-tert-butoksidia, ja seosta sekoitettiin 30 min  
5 25 °C:ssa. Liuos, jossa oli 134 mg (1,16 mmol) metaanisul-  
fonyylikloridia 3,2 ml:ssa THF:a, lisättiin, ja seosta se-  
koitettiin 1,5 h 25 °C:ssa. Seos laimennettiin 80 ml:lla  
heksaania ja etyyliasetaattia, ja tämä liuos uutettiin 20  
10 ml:lla kyllästettyä vesipitoista natriumvetykarbonaatti-  
liuosta ja 10 ml:lla suolaliuosta. Orgaaninen kerros kui-  
vattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin  
270 mg (76 %) 2,4-difenyyli-5-(1-etoksietoksi)-5-metyyli-  
4,5-dihydro-1,3-oksatsin-6-onia värittömänä öljynä.

Esimerkki 6

15 3'-metyylitaksoli

Pieneen reaktioastiaan laitettiin 77 mg (0,218  
mmol) 2,4-difenyyli-5-(1-etoksietoksi)-5-metyyli-4,5-dihy-  
dro-1,3-oksatsin-6-onia, 40 mg (0,057 mmol) 7-O-trietyy-  
lisilyyllibakkatiini III:a, 6,9 mg (0,057 mmol) 4-dimetyy-  
liaminopyridiiniä (DMAP) ja 0,029 ml pyridiiniä. Seosta  
sekoitettiin 12 h 25 °C:ssa ja laimennettiin 100 ml:lla  
20 etyyliasetaattia. Etyyliasetaattiliuos uutettiin 20 ml:lla  
10-%:ista vesipitoista kuparisulfaattiliuosta, kuivattiin  
natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös suodatettiin  
25 silikageelitulpan läpi eluoiden etyyliasetaatilla. Flash-  
kromatografia silikageelin läpi käyttäen eluenttina etyy-  
liasetaatti/heksaania ja senjälkeinen uudelleenkiteytys  
etyyliasetaatti/heksaanista antoi 32 mg (53 %) 2'-(1-etok-  
sietyyli)-3'-metyyli-7-O-trietyylisilyylitaksolia noin 1:1  
30 diastereomeeriseoksena.

5 mg 2'-(1-etoksietyyli)-3'-metyyli-7-O-trietyyli-  
silyylitaksolia liuotettiin 2 ml:aan etanolia, ja 0,5 ml  
0,5-%:ista kloorivetyhappoa lisättiin. Seosta sekoitettiin  
0 °C:ssa 30 h ja laimennettiin 50 ml:lla etyyliasetaattia.  
35 Liuos uutettiin 20 ml:lla kyllästettyä, vesipitoista nat-

riumvetykarbonaattiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä eluoiden etyyliasetatti/heksaanilla, jolloin saatiin 3,9 mg (noin 90 %) 3'-metyylitaksolia.

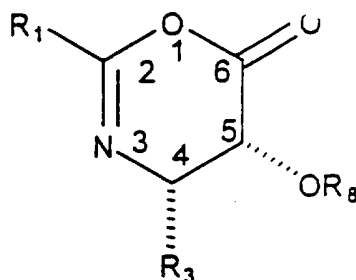
5 Yllä olevan valossa käy ilmi, että useita keksinnön kohteita saavutetaan.

Koska erilaisia muunnelmia voitiin suorittaa yllä kuvatuissa yhdisteissä ja menetelmissä poikkeamatta keksinnön suojapiiristä, on ymmärrettävää, että kaikki yllä  
10 olevaan selitykseen sisältyvä materiaali on kuvaavaa eikä rajoittavaa.

## Patenttivaatimukset

1. Oksatsinoni, t u n n e t t u siitä, että sillä on kaava

5



10

jossa  $R_1$  on  $C_{6-15}$ -aryyli, substituoitu  $C_{6-15}$ -aryyli, heteroaryyli,  $C_{1-15}$ -alkyyli,  $C_{2-15}$ -alkenyyl,  $C_{2-15}$ -alkynyyl tai  $-OR_7$ , jossa  $R_7$  on  $C_{1-15}$ -alkyyli,  $C_{2-15}$ -alkenyyl,  $C_{2-15}$ -alkynyyl,  $C_{6-15}$ -aryyli tai heteroaryyli;  $R_8$  on etoksietyyl, 2,2,2-trikloorietoksimetyyl tai muu hydroksyylin suojarahmä; ja  $R_3$  on vety,  $C_{1-15}$ -alkyyli,  $C_{2-15}$ -alkenyyl,  $C_{2-15}$ -alkynyyl,  $C_{6-15}$ -aryyli, substituoitu  $C_{6-15}$ -aryyli tai heteroaryyli, jolloin  $C_{6-15}$ -aryylin mahdollinen substituentti on vähintään yksi substitueista alkaanioksi, hydroksi, halogeeni, alkyyli, alkenyyl, aryyl, asyyl, asyyl, asyyl, nitro ja amido.

20

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen oksatsinoni, t u n n e t t u siitä, että hydroksyylin suojarahmä on aseaali, eetteri, esteri tai karbonaatti.

25

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen oksatsinoni, t u n n e t t u siitä, että  $R_1$  on  $C_{6-15}$ -aryyli;  $R_8$  on etoksietyyl tai 2,2,2-trikloorietoksimetyyl; ja  $R_3$  on  $C_{6-15}$ -aryyli.

30

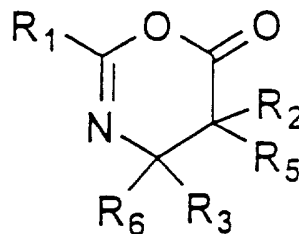
4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen oksatsinoni, t u n n e t t u siitä, että  $R_1$  ja  $R_3$  ovat fe-nyyliryhmiä.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukaisen oksatsinonin enantiomeerit ja diastereomeerit.

35

6. Menetelmä taksolivälituotteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että alkoholi, jolla on taksaani-tetrasyklinen ydin ja C-13-hydroksyyliiryhmä, saatetaan kosketukseen oksatsinonin kanssa, jolla on kaava

5



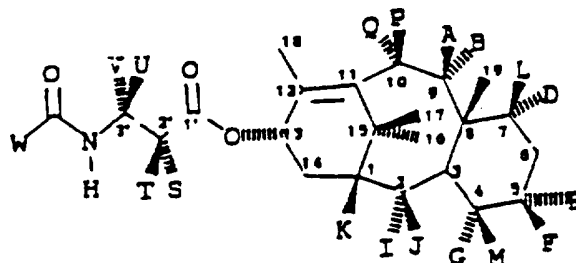
10

jossa  $R_1$  ja  $R_3$  ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt,  $R_2$  ja  $R_5$  ovat itsenäisesti vety,  $C_{1-15}$ -alkyyli,  $C_{2-15}$ -alkenylyli,  $C_{2-15}$ -alkynylyli,  $C_{6-15}$ -aryyli, substituoitu  $C_{6-15}$ -aryyli, heteroaryyli tai  $-OR_8$ , jossa  $R_8$  on  $C_{1-15}$ -alkyyli,  $C_{2-15}$ -alkenylyli,  $C_{2-15}$ -alkynylyli,  $C_{6-15}$ -aryyli, heteroaryyli tai hydroksyylin suojarahmä ja  $R_6$  on vety,  $C_{1-15}$ -alkyyli,  $C_{2-15}$ -alkenylyli,  $C_{2-15}$ -alkynylyli,  $C_{6-15}$ -aryyli, substituoitu  $C_{6-15}$ -aryyli tai heteroaryyli, ja substituoitu  $C_{6-15}$ -aryyli merkitsee samaa kuin vaatimuksessa 1, jolloin alkoholin ja oksatsinonin reaktio suoritetaan siten, että läsnä on riittävä määrä aktivoivaa ainetta saamaan oksatsinoni reagoimaan alkoholin kanssa muodostamaan taksolijohdannainen, jossa on C-13- $\beta$ -amidoesteriryhmä ja joka sopii käytettäväksi välituotteena taksolin synteesissä.

25

7. Menetelmä taksolin valmistamiseksi, jolla on kaava

30



35

jossa

A ja B ovat itsenäisesti vety tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; tai

A ja B ovat yhdessä okso;

5 L ja D ovat itsenäisesti vety tai hydroksi tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi;

E ja F ovat itsenäisesti vety tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; tai

10

E ja F ovat yhdessä okso;

G on vety, hydroksi tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; tai

G ja M ovat yhdessä okso tai metyleeni; tai

15

G ja M ovat yhdessä oksiraani: tai

M ja F ovat yhdessä oksetaani;

J on vety, hydroksi tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; tai

20

I on vety, hydroksi tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; tai

I ja J ovat yhdessä okso; ja

K on vety, hydroksi tai alempi alkoksi, alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; ja

25

P ja Q ovat itsenäisesti vety tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai aryloyylioksi; tai

P ja Q ovat yhdessä okso;

30

S ja T ovat patenttivaatimuksessa 6 määriteltyjä ryhmiä  $R_2$  ja  $R_5$ ;

U on patenttivaatimuksessa 1 määritelty ryhmä  $R_3$ ;

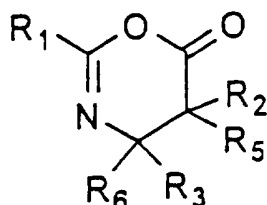
V on patenttivaatimuksessa 6 määritelty ryhmä  $R_6$ ; ja

35

W on patenttivaatimuksessa 1 määritelty ryhmä  $R_1$ ; jolloin alkyyliryhmät sisältävät 1 - 10 hiiliatomia, alkenyyliryhmät sisältävät 2 - 10 hiiliatomia, alkynyyliryhmät sisältävät 2 - 10 hiiliatomia ja aryyliryhmät sisältä-

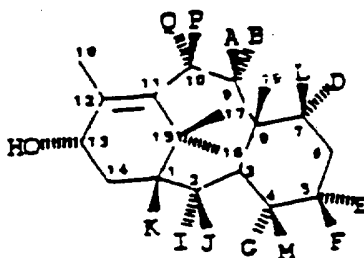
vät 6 - 15 hiiliatomia, t u n n e t t u siitä, että oksatsinoni, jolla on kaava

5



10 jossa  $R_1$  ja  $R_3$  ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyjä ryhmiä ja  $R_2$ ,  $R_5$  ja  $R_6$  ovat patenttivaatimuksessa 6 määritellyjä ryhmiä, saatetaan kosketukseen alkoholin kanssa, jolla on kaava

15



20

jossa symbolit A, B, D, E, F, G, I, J, K, L, M, P ja Q ovat edellä määritellyjä, jolloin oksatsinonin ja alkoholin reaktio suoritetaan siten, että läsnä on riittävä määrä aktivoivaa ainetta saamaan oksatsinonin reagoimaan alkoholin kanssa  $\beta$ -amidoesterin muodostamiseksi, joka sopii käytettäväksi välituotteena taksolin synteesissä, ja muutetaan välituote taksoliksi hydrolysoimalla lievissä olosuhteissa.

30

8. Patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $R_1$  on  $C_{6-15}$ -aryyli,  $R_2$  on  $OR_8$ , jossa  $R_8$  on etoksietyyli tai 2,2,2-trikloorietoksimetyyli ja  $R_3$  on  $C_{6-15}$ -aryyli.

35

9. Jonkin patenttivaatimuksen 6 - 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $R_1$  ja  $R_3$  ovat fenyyli-

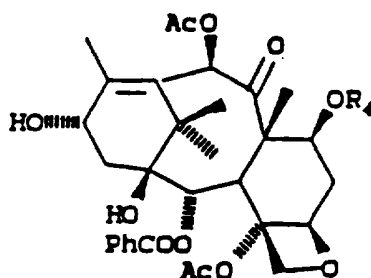
liryhmiä,  $R_5$  ja  $R_6$  ovat vetyjä ja  $R_2$  on  $OR_8$ , jossa  $R_8$  on hydroksin suojaryhmä.

5 10. Menetelmä taksolin valmistamiseksi, t u n -  
n e t t u siitä, että alkoholi, jolla on taksaani-tetra-  
syklinen ydin ja C-13-hydroksyyliiryhmä, saatetaan koske-  
tukseen jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukaisen oksat-  
sinonin kanssa, jolloin alkoholin ja oksatsinonin reaktio  
10 suoritetaan siten, että läsnä on riittävä määrä aktivoivaa  
ainetta saamaan oksatsinoni reagoimaan alkoholin kanssa  
muodostamaan  $\beta$ -amidoesteri, joka sopii käytettäväksi väli-  
tuotteena taksolin synteesissä, ja muutetaan välituote  
taksoliksi.

11. Jonkin patenttivaatimuksen 6 - 10 mukainen me-  
15 netelmä, t u n n e t t u siitä, että hydroksyylin suo-  
jaryhmä on asetaali, eetteri, esteri tai karbonaatti.

12. Jonkin patenttivaatimuksen 6 - 11 mukainen me-  
netelmä, t u n n e t t u siitä, että alkoholilla on  
kaava

20



25

jossa  $R_4$  on hydroksin suojaryhmä.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että  $R_4$  on eetteri, esteri, kar-  
bonaatti tai silyyliryhmä.

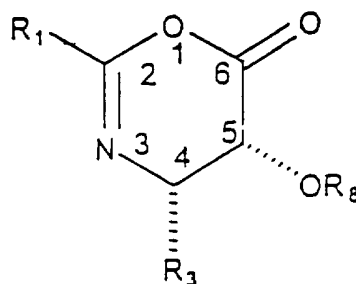
30

14. Jonkin patenttivaatimuksen 6 - 13 mukainen me-  
netelmä, t u n n e t t u siitä, että aktivoiva aine on  
trietyyliamiini, di-isopropyylietyyliamiini, pyridiini, N-  
metyyli-imidatsoli tai 4-dimetyyliaminopyridiini.

## Patentkrav

1. Oxazinon, k ä n n e t e c k n a t av att det har formeln

5



10

i vilken  $R_1$  är en  $C_{6-15}$ -aryl, en substituerad  $C_{6-15}$ -aryl, en heteroaryl, en  $C_{1-15}$ -alkyl, en  $C_{2-15}$ -alkenyl, en  $C_{2-15}$ -alkynyl eller  $-OR_7$ , i vilken  $R_7$  är en  $C_{1-15}$ -alkyl, en  $C_{2-15}$ -alkenyl, en  $C_{2-15}$ -alkynyl, en  $C_{6-15}$ -aryl eller en heteroaryl;  $R_8$  är etoxietyl, 2,2,2-trikloretoximetyl eller en annan hydroxylskyddsgrupp; och  $R_3$  är väte, en  $C_{1-15}$ -alkyl, en  $C_{2-15}$ -alkenyl, en  $C_{2-15}$ -alkynyl, en  $C_{6-15}$ -aryl, en substituerad  $C_{6-15}$ -aryl eller en heteroaryl, varvid den eventuella substituenten av  $C_{6-15}$ -arylen är åtminstone en av substituenterna alkanoxi, hydroxi, halogen, alkyl, alkenyl, aryl, acyl, acyloxi, nitro och amido.

20

2. Oxazinon enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att hydroxylskyddsgruppen är acetal, eter, ester eller karbonat.

25

3. Oxazinon enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av  $R_1$  är  $C_{6-15}$ -aryl;  $R_8$  är etoxietyl eller 2,2,2-trikloretoximetyl; och  $R_3$  är  $C_{6-15}$ -aryl.

30

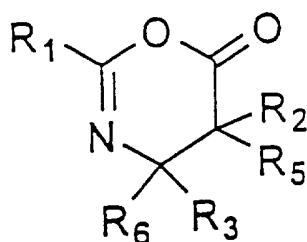
4. Oxazinon enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t av att  $R_1$  och  $R_3$  är fenylgrupper.

5. Enantiomer och diastereomer av en oxazinon enligt något av patentkraven 1 - 4.

35

6. Förfarande för framställning av en taxolmellanprodukt, k ä n n e t e c k n a t av att en alkohol med en taxan-tetracyklisk kärna och en C-13-hydroxylgrupp bringas i kontakt med ett oxazinon med formeln

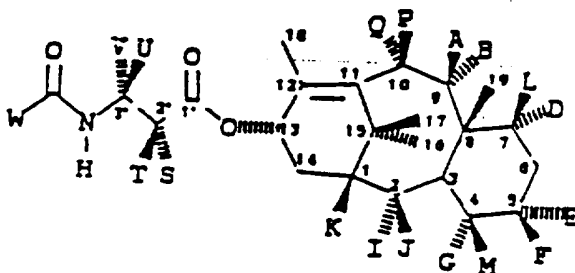
5



10 i vilken  $R_1$  och  $R_3$  är i patentkrav 1 definierade,  $R_2$  och  $R_5$   
 är självständigt väte, en  $C_{1-15}$ -alkyl, en  $C_{2-15}$ -alkenyl, en  
 $C_{2-15}$ -alkynyl, en  $C_{6-15}$ -aryl, en substituerad  $C_{6-15}$ -aryl, en  
 heteroaryl eller  $-OR_8$ , i vilken  $R_8$  är en  $C_{1-15}$ -alkyl, en  
 $C_{2-15}$ -alkenyl, en  $C_{2-15}$ -alkynyl, en  $C_{6-15}$ -aryl, en heteroaryl  
 eller en hydroxylskyddsgrupp och  $R_6$  är väte, en  $C_{1-15}$ -alkyl,  
 15 en  $C_{2-15}$ -alkenyl, en  $C_{2-15}$ -alkynyl, en  $C_{6-15}$ -aryl, en substitu-  
 erad  $C_{6-15}$ -aryl eller en heteroaryl, och den substituerade  
 $C_{6-15}$ -arylen betecknar samma som i krav 1, varvid reaktionen  
 mellan alkoholen och oxazinonet utförs så att det finns en  
 20 tillräcklig mängd av ett aktiverande ämne närvarande för  
 bringande oxazinonet att reagera med alkoholen för bildan-  
 de av ett taxolderivat som innehåller en C-13- $\beta$ -amidoes-  
 tergrupp och som är lämpligt att användas som en mellan-  
 produkt vid taxolsyntes.

25 7. Förfarande för framställning av en taxol med  
 formeln

30



i vilken

35 A och B är självständigt väte eller en lägre al-  
 kanoyloxi, alkenoyloxi, alkynoyloxi eller en aryloyloxi;  
 eller

A och B tillsammans betecknar oxo;

L och D är självständigt väte eller hydroxi eller en lägre alkanoyloxi, alkenoyloxi, alkynoyloxi eller en aryloyloxi;

5 E och F är självständigt väte eller en lägre alkanoyloxi, alkenoyloxi, alkynoyloxi eller en aryloyloxi; eller

E och F tillsammans betecknar oxo;

10 G är väte, hydroxi eller en lägre alkanoyloxi, alkenoyloxi, alkynoyloxi eller en aryloyloxi; eller

G och M tillsammans betecknar oxo eller metylen; eller

G och M tillsammans betecknar oxiran: eller

M och F tillsammans betecknar oxetan;

15 J är väte, hydroxi eller en lägre alkanoyloxi, alkenoyloxi, alkynoyloxi eller en aryloyloxi; eller

I är väte, hydroxi eller en lägre alkanoyloxi, alkenoyloxi, alkynoyloxi eller en aryloyloxi; eller

I och J tillsammans betecknar oxo; och

20 K är väte, hydroxi eller en lägre alkoxi, alkanoyloxi, alkenoyloxi, alkynoyloxi eller en aryloyloxi; och

P och Q är självständigt väte eller en lägre alkanoyloxi, alkenoyloxi, alkynoyloxi eller en aryloyloxi; eller

25 P och Q tillsammans betecknar oxo;

S och T är grupper  $R_2$  och  $R_5$  såsom definierats i patentkrav 6;

U är grupp  $R_3$  såsom definierats i patentkrav 1;

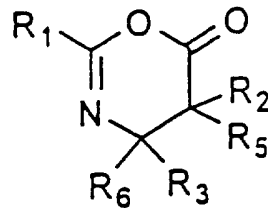
V är grupp  $R_6$  såsom definierats i patentkrav 6; och

30 W är grupp  $R_1$  såsom definierats i patentkrav 1;

varvid alkylgrupperna innehåller 1 - 10 kolatomer, alkenylgrupperna innehåller 2 - 10 kolatomer, alkynylgrupperna innehåller 2 - 10 kolatomer och arylgrupperna innehåller 6 - 15 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t av att

35 ett oxazinon med formeln

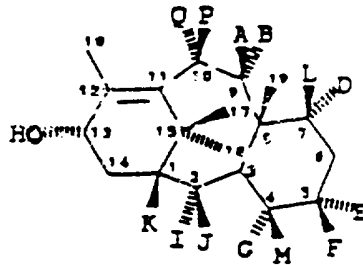
5



10

i vilken  $R_1$  och  $R_3$  är i patentkrav 1 definierade grupper och  $R_2$ ,  $R_5$  och  $R_6$  är i patentkrav 6 definierade grupper, bringas i kontakt med en alkohol med formeln

15



25

i vilken symbolerna A, B, D, E, F, G, I, J, K, L, M, P och Q är ovan definierade, varvid reaktionen mellan oxazinonet och alkoholen utförs så att det finns en tillräcklig mängd av ett aktiverande ämne närvarande för bringande av oxazinonen att reagera med alkoholen för bildande av en  $\beta$ -amidoester som är lämplig för att användas som mellanprodukt i en taxolsyntes, och

mellanprodukten omvandlas till taxol genom hydrolyt under milda omständigheter.

30

8. Förfarande enligt patentkrav 6 eller 7, k ä n n e t e c k n a t av att  $R_1$  är en  $C_{6-15}$ -aryl,  $R_2$  är  $OR_8$ , i vilken  $R_8$  är etoxietyl eller 2,2,2-trikloretoximetyl och  $R_3$  är en  $C_{6-15}$ -aryl.

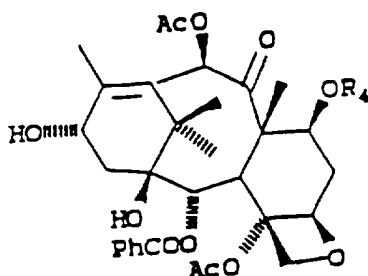
35

9. Förfarande enligt något av patentkraven 6 - 8, k ä n n e t e c k n a t av att  $R_1$  och  $R_3$  är fenylgrupper,  $R_5$  och  $R_6$  är väte och  $R_2$  är  $OR_8$ , i vilken  $R_8$  är en hydroxylskyddsgrupp.

10. Förfarande för framställning av taxol, k ä n -  
 n e t e c k n a t av att en alkohol med en taxan-tetra-  
 cyklisk kärna och en C-13-hydroxylgrupp bringas i kontakt  
 med ett oxazinon enligt något av patentkraven 1 - 5, var-  
 5 vid reaktionen mellan alkoholen och oxazinonet utförs så  
 att det finns en tillräcklig mängd av ett aktiverande ämne  
 närvarande för bringade oxazinonet att reagera med alko-  
 holen för bildande av en  $\beta$ -amidoester, vilken är lämplig  
 för att användas som mellanprodukt i en taxolsyntes, och  
 10 mellanprodukten omvandlas till taxol.

11. Förfarande enligt något av patentkraven 6 - 10,  
 k ä n n e t e c k n a t av att hydroxylskyddsgruppen är  
 acetal, eter, ester eller karbonat.

12. Förfarande enligt något av patentkraven 6 - 11,  
 15 k ä n n e t e c k n a t av att alkoholen har formeln



20 i vilken  $R_4$  är en hydroxylskyddsgrupp.

25 13. Förfarande enligt patentkrav 12, k ä n n e -  
 t e c k n a t av att  $R_4$  är en eter, ester, karbonat eller  
 en silylgrupp.

14. Förfarande enligt något av patentkraven 6 - 13,  
 k ä n n e t e c k n a t av att det aktiverande ämnet är  
 30 trietylamin, di-isopropyletylamin, pyridin, N-metyl-imi-  
 dazol eller 4-dimetylamino-pyridin.