



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 137 764** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 305/14, A 61 K 31/335**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 95122773/04, 24.03.1994

(24) Дата начала действия патента: 24.03.1994

(30) Приоритет: 26.03.1993 US 08/040 189

(46) Дата публикации: 20.09.1999

(56) Ссылки: US 4960790 A 1990. US 4876399 A 1989. US 4924012 A 1990. US 5015722 A 1991. US 4857683 A 1989. Dr. Ojima, J. of Chemistry, т. 40, № 3, с. 267-278, 1997.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 26.10.95

(86) Заявка РСТ:
US 94/03215 (24.03.94)

(87) Публикация РСТ:
WO 94/22856 (13.10.94)

(98) Адрес для переписки:
103735, Москва, ул.Ильинка 5/2, СОЮЗПАТЕНТ

(71) Заявитель:

Дзе Рисерч Фаундейшн оф Дзе Стейт
Юниверсити оф Нью-Йорк (US),
Индена С.п.А. (IT)

(72) Изобретатель: Ивао Одзима (US),
Эцио Бомбарделли (IT)

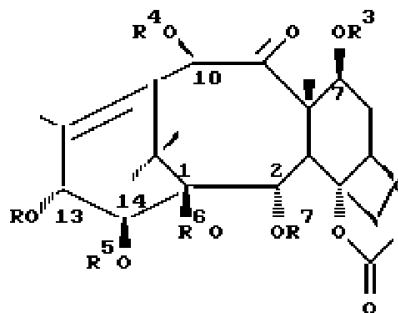
(73) Патентообладатель:

Дзе Рисерч Фаундейшн оф Дзе Стейт
Юниверсити оф Нью-Йорк (US),
Индена С.п.А. (IT)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ТАКСАНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ**

(57) Реферат:

Описываются новые производные таксана общей формулы (I), где значения R, R¹-R⁸ указаны в п.1 формулы, которые могут быть использованы в качестве химиотерапевтических средств или их предшественников. Описывается способ их получения, фармацевтическая композиция на основе соединений формулы (I), а также способ лечения некоторых видов рака с помощью новых соединений. 4 с. и 28 з.п. ф-лы, 2 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 137 764** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 305/14, A 61 K 31/335**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

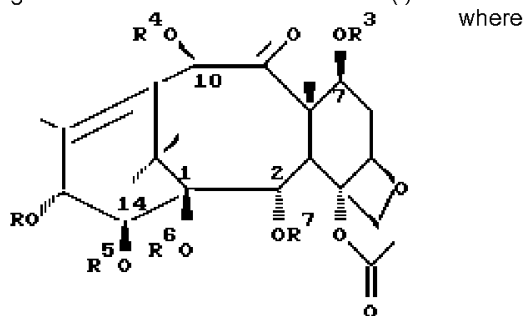
(21), (22) Application: 95122773/04, 24.03.1994
(24) Effective date for property rights: 24.03.1994
(30) Priority: 26.03.1993 US 08/040 189
(46) Date of publication: 20.09.1999
(85) Commencement of national phase: 26.10.95
(86) PCT application:
US 94/03215 (24.03.94)
(87) PCT publication:
WO 94/22856 (13.10.94)
(98) Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka 5/2, SOJuZPATENT

(71) Applicant:
Dze Riserch Faundejshn of Dze Stejt
Juniversiti of N'ju-Jork (US),
Indena S.p.A. (IT)
(72) Inventor: Ivao Odzima (US),
Ehtsio Bombardelli (IT)
(73) Proprietor:
Dze Riserch Faundejshn of Dze Stejt
Juniversiti of N'ju-Jork (US),
Indena S.p.A. (IT)

(54) **TAXANE DERIVATIVES, METHOD OF THEIR SYNTHESIS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND METHOD OF TREATMENT**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, natural compounds, pharmacy. SUBSTANCE: invention describes new derivatives of taxane of the general formula (I)



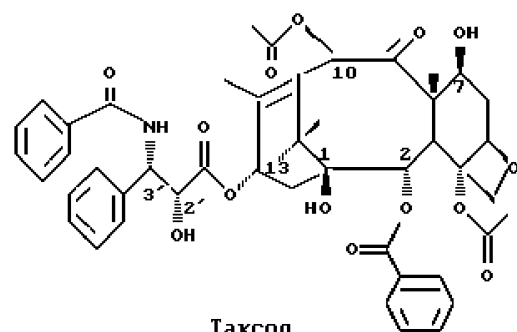
values R, R¹-R⁸ are given in p. 1 of the invention claim and they can be used as chemotherapeutic agents or their precursors. Invention describes also a method of their synthesis, a pharmaceutical composition based on compounds of the formula (I) and a method of treatment of oncological patients with some cancer species using these new compounds. EFFECT: improved method of synthesis, antitumor activity of compounds. 32 cl, 62 ex

Изобретение относится к новым таксанам, обладающим сильной противоопухолевой активностью, предшественникам этих соединений, композициям, включающим эти соединения, и способам синтеза этих соединений и способам лечения опухолей путем применения этих новых соединений.

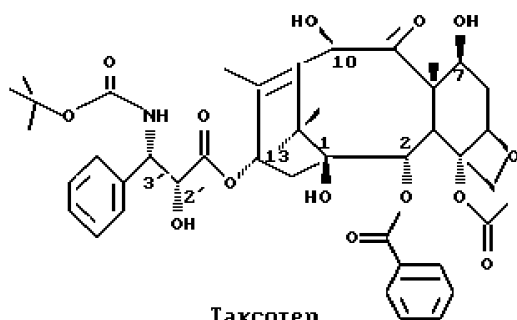
В настоящее время Taxol считается одним из самых "лидирующих" соединений в химиотерапии раковых опухолей. Taxol представляет собой сложный дитерпен, выделенный из коры *Taxus Brevifolia* (тис тихоокеанский). Taxol обладает высокой цитотоксичностью и сильной противоопухолевой активностью по отношению к различным раковым опухолям, лечение которых было не эффективным при использовании существующих противораковых лекарственных средств. Например, Taxol был одобрен ВОЗ в конце 1992 г. для лечения прогрессирующего рака яичника и в настоящее время проходит II стадию клинических испытаний в отношении рака молочной железы и рака легкого.

Хотя Taxol является важным "лидирующим" соединением в химиотерапии раковых опухолей, он обладает ограниченной растворимостью в водной среде, приводящей к серьезным ограничениям его использования. Известно также, что улучшенные лекарственные средства могут быть производными "лидирующих" соединений природного происхождения. Действительно, французские исследователи открыли новый противораковый агент, видоизменив боковую цепь C-13 g Taxol. Это не природное соединение, названное "Taxotere", имеет трет-бутоксикарбонил вместо бензоила на амино группе радикала (2R,3S)-фенилизозерина по положению C-13 и гидроксильную группу вместо ацетокси группы при C-10. Taxotere обладает превосходящей по сравнению с Taxol противоопухолевой активностью при лучшей доступности. Taxotere в настоящее время проходит II стадию клинических испытаний в США, Европе и Японии.

Taxol (таксол) и Taxotere (текстотер) имеют следующие химические структуры:



Таксол



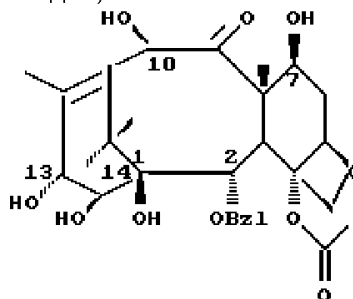
Таксотер

В недавно описанных клинических испытаниях таксола и таксотера указано, что таксол обладает побочными эффектами, такими как нервное заболевание, мышечная боль или нарушения сердечного ритма. Таксотер также обладает побочными эффектами. Например, таксотер вызывает язвы во рту и падение количества белых кровяных телец. Существуют другие вредные побочные эффекты у этих двух лекарственных средств.

Слабая растворимость таксола в воде создает практические проблемы при его фармацевтическом применении. Например, для фармацевтических составов, содержащих таксол, могут требоваться специальные носители. Максимальные дозировки в препаратах таксола также ограничены растворимостью Taxol.

С другой стороны, таксотер имеет несколько лучшую растворимость в воде и, таким образом, лучшие фармакологические свойства, чем таксол, но для этого противоопухолевого средства также существует проблема растворимости.

Обнаружено, что 14-гидрокси-10-деацетилбаккатин III (14-ОН-ДАБ)

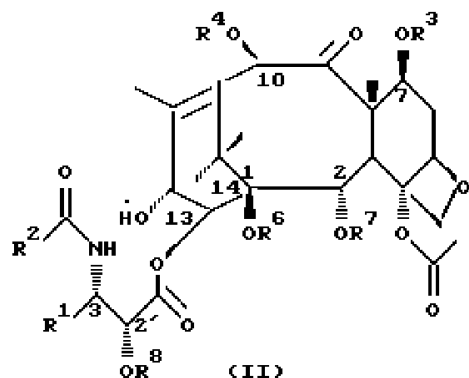
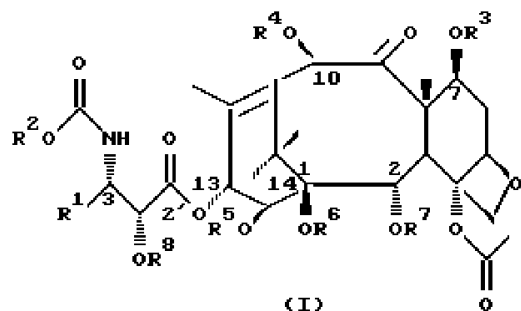


14-гидрокси-10-деацетилбаккатин III обладает значительно большей растворимостью в воде, чем обычный 10-деацетилбаккатин III. 10-деацетилбаккатин III в настоящее время используется для получения таксола и таксотера. Повышенная растворимость 14-ОН-ДАБ обусловлена дополнительной гидроксильной группой в положении C-14. Поэтому предполагается, что новые противоопухолевые таксаны, полученные из 14-ОН-ДАБ, должны иметь значительно улучшенные водную растворимость и фармакологические свойства при применении в качестве фармацевтических средств. Улучшение фармакологических свойств, как предполагается, связано с модификацией токсичности и спектра активности в отношении различных типов рака. Таким образом, целью изобретения является разработка новых противоопухолевых средств класса таксол или таксотер, имеющих существенные структурные отличия, которые повышают растворимость.

Следующей целью настоящего изобретения является получение ряда новых таксанов, производных от 14-ОН-ДАБ, обладающих сильной противоопухолевой активностью с улучшенным терапевтическим профилем. Еще одной целью настоящего изобретения является синтез новых таксанов с высоким выходом при минимальном числе стадий синтеза.

Сущность изобретения

Соединения формулы (I) или формулы (II)



используемые в качестве противоопухолевых средств или их предшественников.

В этих соединениях R^1 представляет незамещенный или замещенный линейный или разветвленный алкил, алкенил или алкинил, незамещенный или замещенный арил или гетероарил, незамещенный или замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил или гетероциклоалкенил,

R^2 представляет незамещенный или замещенный линейный или разветвленный алкил, алкенил или алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил,

или R^2 может быть $RO-$, $RS-$ или $RR'N$, в которых R представляет незамещенный или замещенный линейный или разветвленный алкил, алкенил или алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, арил или гетероарил; R' обозначает водород или R - такой, как определено выше; R и R' могут быть связаны с образованием циклической структуры,

R^3 представляет водород, или ацил, или алкил, или алкенил, или алкинил, или незамещенный или замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил или гетероциклоалкенил или незамещенный или замещенный арил или гетероарил, или защитную группу гидроксила,

R^4 представляет водород или ацил, или алкил, алкенил или алкинил, незамещенный или замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил или гетероциклоалкенил, незамещенный или замещенный арил или гетероарил радикал, или защитную группу гидроксила,

R^5 представляет водород или ацил, или алкил, алкенил или алкинил, незамещенный или замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил или гетероциклоалкенил, незамещенный или замещенный арил или гетероарил, или защитную группу гидроксила,

R^6 представляет водород, или ацил, или

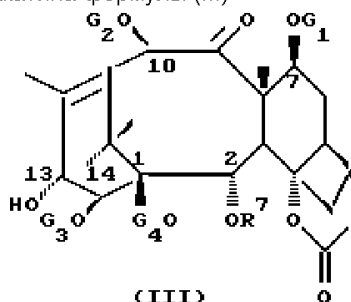
алкил, алкенил или алкинил, незамещенный или замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил или гетероциклоалкенил, незамещенный или замещенный арил или гетероарил, или защитную группу гидроксила,

R^5 и R^6 могут быть связаны с образованием циклической структуры,

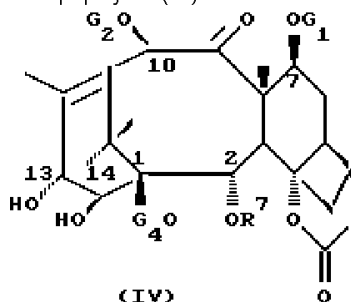
R^7 представляет ацильную группу,

R^8 представляет водород или защитную группу гидроксила.

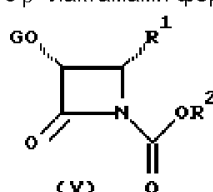
Новые таксаны (I) и (II) синтезированы способами, которые включают реакции взаимодействия в присутствии основания, баккатина формулы (III)



в которой G_1 , G_2 , G_3 и G_4 представляют защитную группу гидроксила или ацил, или алкил, или алкенил, или алкинил, или незамещенный или замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил или гетероциклоалкенил или незамещенный или замещенный арил или гетероарил; G_3 и G_4 могут быть связаны с образованием циклической структуры, R^6 - определен выше, или формулы (IV)



в которой G_1 , G_2 , G_4 и R^6 определены выше, с β -лактамами формулы (V)



в которой G обозначает защитную группу гидроксила, такую как этоксиэтил (ЭЭ), триэтилсилил (ТЭС) и диметил(третбутил)силил (ТБДМС), и R^1 и R^2 - определены выше.

Новые таксаны по настоящему изобретению проявляют сильную противоопухолевую активность в отношении раковых клеток молочной железы у человека, крупных клеток легкого, яичника и толстой кишки. Поэтому очень важно разработать новые противораковые лекарственные средства, которые обладали бы меньшими нежелательными побочными эффектами, улучшенными фармакологическими

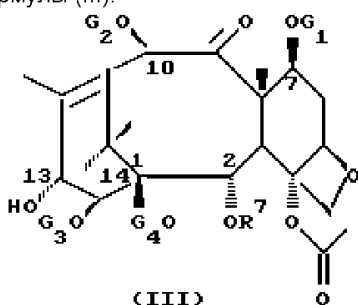
свойствами, и/или спектром активности в отношении различных типов рака, отличных как от Taxol, так и от Taxotere.

Для лучшего понимания настоящего изобретения, а также других и последующих целей изобретения служит следующее описание, а объем изобретения представлен в приложенной формуле изобретения.

Подробное описание изобретения

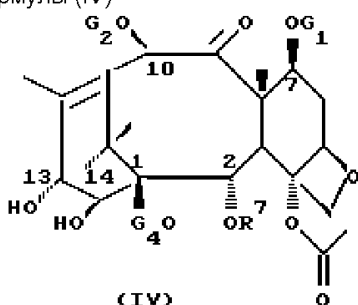
Новые таксаны формул (I) или (II), как показано выше, используются в качестве противоопухолевых средств или их предшественников. Таксаны по настоящему изобретению обладают сильной противоопухолевой активностью в отношении раковых клеток молочной железы у человека, крупных клеток легкого, яичника и толстой кишки.

Новые таксаны формулы (I) синтезированы модификацией баккатина формулы (III).



в которой G₁, G₂, G₃, G₄ и R⁷ определены выше.

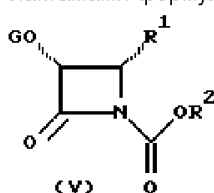
Новые таксаны формулы (II) синтезированы модификацией баккатина формулы (IV)



в которой G₁, G₂, G₄ и R⁷ определены выше.

Предшественники (III) и (IV) легко доступны. Оба баккатина (III) и (IV) могут быть получены химической модификацией 14-β-гидрокси-10-деацетилбаккатина (14-ОН-ДАБ), соединения природного происхождения, обнаруженного в гималайском тисе. Способы выделения 14-ОН-ДАБ описаны Appendino и др., в "14 beta-Hydroxy-10-deacetyl baccatin III, a New Taxane from Himalayan Jew" J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2525-2529 (1992), содержание которого включено здесь в качестве ссылки.

Баккатины (III) и (IV) взаимодействуют с β-лактамами формулы (V)



в которой G, R¹ и R² определены выше, с

получением новых таксанов (I) и (II) соответственно.

β-лактамы (V) легко получают из β-лактамов (VI), которые несложно получить по методу хиральной енолят-иминной циклоконденсации, разработанному в одной из лабораторий заявителей, как показано на схеме 1. Циклоконденсация описана Ojima, J. et al., Tetrahedron 1992, 48, 6985, Ojima, J. et al., J. Org. Chem. 56, 1681, (1991), и патентной заявке N 07/842,444, поданной 27 февраля 1992, содержание которых включено здесь для отсылки к их приоритету. По этому способу β-лактамы (VI) получают с высоким выходом при чрезвычайно высокой энантиомерной чистоте. Схема 1 (см. в конце описания) иллюстрирует синтез хирального β-лактама. На схеме 1, R^{*} обозначает хиральный вспомогательный радикал, который может быть (-)-транс-2-фенил-1-циклогексеном, (-)-10-дициклогексилсульфамойл-D-изоборнил ом или (-)-ментилом, TMS обозначает триметилсилильный радикал; основанием является литий диизопропиламид или литий гексаметилдисилазид; и C и R¹ - определены выше. Удаление 4-метокси фенильной группы из N-положения (VI), с получением β-лактамов (VI) осуществляют обработкой церийаммонийнитратом (ЦАН).

Что касается схемы 2, β-лактамы (VIa), где G представляет триизопропилсилил (TIPS-ТИПС), могут быть преобразованы в 3-гидрокси-β-лактамы (VII), с последующей защитой такими группами, как этоксиэтил (ЭЭ) или триэтилсилил (ТЭС), с получением β-лактамов (VI). Защитные группы могут быть присоединены к гидроксильной группе β-лактамов (VI) способами, которые обычно известны специалистам в данной области. β-лактамы (VI), где G представляет (трет-бутил)диметилсилил (ТБДМС), могут быть напрямую получены путем хиральной енолят-иминной циклоконденсации, описанной выше. β-лактамы (VI) могут взаимодействовать с ацилхлоридами, хлорформиатами и карбамоилхлоридами в присутствии основания с получением β-лактамов (V). β-лактамы (V) могут взаимодействовать с баккатином (III) или (IV).

Схемы 3 и 4 (см. в конце описания) иллюстрируют взаимодействие β-лактамов (V) с баккатином (III) или (IV) в присутствии основания с последующим снятием защиты, приводящее к новым таксанам (I) или (II), соответственно с высоким выходом.

Получаемые таким образом таксаны представлены формулами (I) и (II), показанными выше. В большинстве случаев значения R¹-R⁸ - такие, как определено выше. R¹, R², и R, каждый, независимо, представляет линейный алкильный радикал, содержащий от 1 до 10 углеродных атомов, линейный или разветвленный алкенильный радикал, содержащий от 2 до 10 углеродных атомов, или линейный или разветвленный алкинильный радикал, содержащий от 2 до 10 углеродных атомов, циклоалкильный радикал, содержащий от 3 до 10 углеродных атомов, гетероциклоалкильный радикал, содержащий от 3 до 10 углеродных атомов, циклоалкенильный радикал, содержащий от 3

до 10 углеродных атомов, гетероциклоалкенильный радикал, содержащий от 3 до 10 углеродных атомов, полициклоалкильный радикал, содержащий от 3 до 20 углеродных атомов, арильный радикал, содержащий от 6 до 20 углеродных атомов, гетероарильный радикал, содержащий от 3 до 15 углеродных атомов.

или R^2 может также быть RO-, RS- или RR'-радикалом, в котором R - указан выше,

R' представляет водород или может также быть R, как определено выше, R и R' могут быть связаны с образованием циклической структуры, содержащей от 2 до 10 углеродных атомов.

R^3 , R^4 , R^5 или R^6 , каждый, независимо, представляют водород или ацильный радикал, имеющий от 1 до 20 углеродных атомов, или R - такой, как определено выше, или защитная группа гидроксила,

R^7 обозначает ацильную группу, имеющую от 1 до 20 углеродных атомов,

R^8 обозначает водород или защитную группу гидроксила. Гетероароматические группы могут также включать атомы кислорода, азота и серы. Кроме того, в формулах (I) и (II), приведенных выше, R^3 может быть водородом или G_1 , R^4 может также быть водородом или G_2 , R^5 может также быть водородом или G_3 , R^6 может также быть водородом или G_4 , и R^8 может также быть водородом или G, где G, G_1 , G_2 , G_3 и G_4 указаны выше.

Каждый радикал в R^1 , R^2 и R, как указано выше, может необязательно быть замещенным одной или более группой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, карбокси, алкокси, алкиламино, диалкиламино, алкилтио, алкоксикарбокси, где указанный алкильный радикал содержит от 1 до 15 углеродных атомов, арилокси, арилтио, арилоксикарбонил, в которых указанный арильный радикал содержит от 6 до 20 углеродных атомов, или гетероарилтио, гетероарилоксикарбонил, в которых указанный гетероарильный радикал содержит от 3 до 15 углеродных атомов.

При одном осуществлении

R^1 может также представлять алкильный радикал, выбранный из группы, содержащей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, гептил, изогептил, октил, изооктил, циклогексилметил, циклогексилэтил, бензил, фенилэтил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и адамантил, или алкенильный радикал, выбранный из группы, содержащей винил, аллил, 2-фенилэтил, 2-фурилэтил, 2-пирролилэтил, 2-пиридилэтил, 2-тиенилэтил, или незамещенный или замещенный алкильный радикал, выбранный из группы, содержащей этинил и пропаргил, или арильный радикал, выбранный из группы, содержащей фенил, толил, 4-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 4-фторфенил, 4-трифторметилфенил, 4-хлорфенил и нафтил, или гетероарильный радикал, выбранный из группы, содержащей фурил, пирролил и пиридил, или циклоалкенильный радикал, выбранный из группы, содержащей циклопентенил, циклогексенил и

циклогептенил, или гетероциклоалкильный радикал, выбранный из группы, содержащей оксиранил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидрофурил и тетрагидропиранил, или гетероциклоалкенильный радикал, выбранный из группы, содержащей дигидрофурил, дигидропирролил, дигидропиранил и дигидропиридил,

R^2 представляет незамещенный или замещенный алкил, алкенил, алкинил, арил или гетероарил, выбранный из группы, содержащей фенил, толил, 4-трифторфенил, 4-хлорфенил, 4-метоксифенил, бифенил, 1-нафтил, 2-нафтил, изопропил, изобутил, неопентил, гексил, гептил, циклогексил, циклогексилметил, бензил, фенилэтил, фенилэтинил, кротил, аллил, винил, пропаргил, пиридинил, фурил, тиенил, пирролидинил и пиперидинил,

или R^2 обозначает RO, RS- или RR'-N, где R представляет незамещенный или замещенный алкильный радикал, выбранный из группы, содержащей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, гептил, изогептил, октил, изооктил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и адамантил, или алкенильный радикал, выбранный из группы, содержащей винил и алкил, или арильный радикал, выбранный из фенила и нафтила, или гетероарильный радикал, выбранный из группы, содержащей фурил, пирролил и пиридил, или циклоалкенильный радикал, выбранный из группы, содержащей циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил, или гетероциклоалкильный радикал, выбранный из группы, содержащей оксиранил, тетрагидрофурил, пирролидинил, пиперидинил и тетрагидропиранил, или гетероциклоалкенильный радикал, выбранный из группы, содержащей дигидрофурил, дигидропирролил, дигидропиранил, дигидропиридил, R' обозначает водород или R - такой, как определено выше, циклический RR'-N - обозначает радикал, включающий азиридины, азетидино, пирролидино, пиперидино или морфолино группу, где указанная защитная группа гидроксила выбрана из группы, содержащей метоксиметил, метоксиэтил, 1-этоксизетил, бензилоксиметил, (β -триметилсилилэтоксизетил)метил, тетрагидропиранил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксизетил, триметилсилил, триэтилсилил, трипропилсилил, диметилэтилсилил, диметил(трет-бутил)силил, диэтилметилсилил, диметилфенилсилил и дифенилметилсилил, указанный ацил выбран из группы, содержащей ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил и трифторацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил, гексаноил, гептаноил, циклогексанкарбонил, октаноил, нонаил, деканоил, ундеканоил, додеканоил, бензоил, фенилацетил, нафталинкарбонил, индолацетил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил и буютоксикарбонил, и

R⁵ и R⁶ образуют циклическую структуру с двумя кислотными атомами скелета указанного таксана, где указанная циклическая структура выбрана из группы, содержащей карбонат, метилацеталь, этилацеталь, пропилацеталь, бутилацеталь, фенилацеталь, диметилкеталь, диэтилкеталь, дипропилкеталь и дибутилкеталь.

По другому осуществлению R¹ может обозначать фенил, толил, 4-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 4-фторфенил, 4-трифторметилфенил, 4-гидроксифенил, 1-нафтил, 2-нафтил, пиридил, фурил, тиенил, пирролил, N-метилпирролил, 2-фенилэтенيل, 2-фурилэтенил, 2-пиридилэтенил, 2-тиенилэтенил, 2-фенилэтенил, 2-фурилэтенил, 2-пиридилэтенил, 2-тиенилэтенил, 2-фенилэтил, 2-циклогексилэтил, циклогексилметил, изобутил или циклогексил,

R² выбран из группы, содержащей фенил, толил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-метоксифенил, бифенил, 1-нафтил, 2-нафтил, изопропил, изобутил, неопентил, гексил, гептил, циклогексил, циклогексилметил, бензил, фенилэтил и фенилэтенил,

или R² представляет RO-, где R выбран из группы, содержащей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, циклогексил, фенил, бензил и 9-флуоренилметил.

или R² обозначает RR'N-, выбранный из группы, содержащей метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, изобутиламино, трет-бутиламино, неопентиламино, циклогексиламино, фениламино или бензиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино, дипентиламино, дигексиламино, дициклогексиламино, метил(трет-бутил)амино, циклогексил(метил)амино, метил(фенил)амино, пирролидино, пиперидино или морфолино группы,

R³ и R⁴ выбраны из группы, содержащей водород, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил и трифторацетил, бензоил, фенилацетил, акрилоил и кротил, циннамоилаллил, бензил, метоксиметил, метоксиэтил, 1-этоксиэтил, тетрагидропиранил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, триметилсилил, триэтилсилил, (трет-бутил)диметилсилил.

R⁵ выбран из группы, содержащей водород, ацетил, хлорацетил, аллил, бензил, акрилоил и циннамоил и R⁶ обозначает водород,

где R⁵ и R⁶ связаны с образованием циклической структуры, выбранной из группы, содержащей карбонил, пропилиден, бутилиден, пентилиден, фенилметилен, диметилметилен, диэтилметилен, дипропилметилен, дибутилметилен, метоксиметилен, этоксиметилен, метилен, этилен и пропилен,

R⁷ выбран из группы, содержащей бензоил и циклогексанкарбонил,

R⁸ выбран из группы, содержащей водород, 1-этоксиэтил,

2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, триметилсилил, триэтилсилил и трет-бутилдиметилсилил.

представители защитных групп гидроксила включают метоксиметил (МОМ), метоксиэтил (МЭМ), 1-этоксиэтил (ЭЭ), бензилоксиметил,

(β -триметилсилилэтокси)метил, тетрагидропиранил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Трок), бензилоксикарбонил (КБЗ), трет-бутоксикарбонил (т-ВОС), 9-флуоренилметоксикарбонил (ФМОК), 2,2,2-трихлорэтоксиметил, триметилсилил, триэтилсилил, трипропилсилил, диметилэтилсилил, диметил(трет-бутил)силил, диэтилметилсилил, диметилфенилсилил и дифенилметилсилил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил или трифторацетил.

Реакция взаимодействия баккатина (III) и (IV) и β - лактама (V), как показано на схемах 3 и 4, протекает по алкоксиду щелочного металла, расположенному на гидроксильной группе у C-13 баккатина (III) или на гидроксильной группе у C-14 баккатина (IV). Алкоксид легко может быть получен взаимодействием баккатина с основанием щелочного металла.

Характерные основания щелочных металлов включают натрий гексаметилдисилазид, калий гексаметилдисилазид, литий гексаметилдисилазид, натрий диизопропиламид, калий диизопропиламид, литий диизопропиламид, гидрид натрия, в сухом апротонном органическом растворителе. Используемыми апротонными органическими растворителями являются: тетрагидрофуран (ТГФ), диоксан, диэтиловый эфир, диметоксиэтан (ДМЭ), диглим, диметилформамид (ДМФ) или смеси этих растворителей с гексаном, толуолом и ксилолом. Реакцию взаимодействия предпочтительно проводят в интервале температур около от -100°C до 50°C и, более предпочтительно, около от -50°C до 25°C.

Реакцию взаимодействия предпочтительно проводить в атмосфере инертного газа, такого как азот или аргон. Количество используемого в реакции основания предпочтительно составляет около эквивалента по отношению к количеству баккатина, когда применяются такие растворимые основания, как натрий гексаметилдисилазид, калий гексаметилдисилазид, литий гексаметилдисилазид, натрий диизопропиламид, калий диизопропиламид, литий диизопропиламид. Использование незначительного избытка основания не оказывает неблагоприятного воздействия на реакцию. Когда используются гетерогенные основания, такие как гидрид натрия и гидрид калия, предпочтительно использовать 5 - 10 эквивалентов основания по отношению к количеству баккатина.

Реакцию взаимодействия по алкоксиду металла баккатина обычно проводят добавлением раствора β -лактама в сухом апротонном органическом растворителе, как описано выше предпочтительно в области температур около -100°C до 50°C и более предпочтительно, около от -50°C до 25°C.

Смесь реагентов перемешивают в течение от 15 минут до 24 часов и течение и завершение реакции можно контролировать известными способами, такими как тонкослойная хроматография (ТСХ). После этого, как лимитирующий реагент полностью израсходован, реакцию прерывают добавлением охлажденного раствора соли. Сырую реакционную смесь обрабатывают, используя стандартные методы выделения, обычно хорошо известные специалисту в данной области с получением соответствующего таксана.

Отношение β -лактама к баккату находится в интервале от 2 : 1 до 1 : 2. Для большей экономичности и эффективности, более предпочтительно, чтобы соотношение составляло около 1 : 1, но это соотношение не является для реакции критическим. Под обработкой подразумевается любой общеизвестный способ, используемый для выделения продукта из реакционной смеси.

Защитные группы гидроксида могут быть затем удалены использованием стандартных методик, которые обычно хорошо известны специалистам в данной области, что дает желаемые производные таксана. Например, 1-этоксипропильные и триэтилсилильные группы могут быть удалены добавлением 0,5 н. HCl при комнатной температуре в течение 36 часов. Группа Троп может быть удалена добавлением цинка и уксусной кислоты в метаноле при 60°C в течение одного часа без затрагивания других функциональных групп или скелета таксана. Другой способ снятия защиты состоит в обработке триизопропилсилила (ТИПС) или (трет-бутил)диметилсилила (ТБДМС) групп фторид-ионом.

Соединения по настоящему изобретению могут входить в состав фармацевтических препаратов и в виде их фармацевтически приемлемых солей, в частности, в виде нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот или приемлемых солей оснований. Эти соли могут быть получены из соединений по изобретению обычными химическими методами.

Обычно, соли получают взаимодействием свободного основания или кислоты со стехиометрическими количествами или с избытком желаемой солеобразующей неорганической или органической кислоты в подходящем растворителе или в разнообразных сочетаниях растворителей. Например, свободное основание может быть растворено в водном растворе соответствующей кислоты и соль выделяют стандартными методами, например, упариванием раствора. Альтернативно, свободное основание может быть растворено в органическом растворителе, таком как низший спирт, диэтиловый эфир, сложный алкиловый эфир или в их смесях, например, метанол, этанол, диэтиловый эфир, этилацетат, раствор этилацетата-диэтилового эфира и тому подобные, после чего его обрабатывают подходящей кислотой для получения соответствующей соли. Соль выделяют, используя стандартные методики выделения, например, фильтрацией желаемой соли при самопроизвольном выделении из раствора, или соль может быть осаждена добавлением растворителя, в котором она нерастворима, и выделена

оттуда.

Благодаря своей антинеопластической активности, производные таксана по изобретению могут использоваться при лечении рака. Новые соединения назначают в виде таблеток, пилюль, порошковых смесей, капсул, инъекций, растворов, суппозиториях, эмульсий, дисперсий, пищевых добавок и других подходящих форм. Фармацевтический состав, содержащий соединение, обычно смешивают с нетоксичным фармацевтическим органическим носителем, обычно около 0,01 мг - 2500 мг, или больше, на единицу дозировки, предпочтительно 50 - 500 мг. Характерными фармацевтически

приемлемыми носителями являются, например, маннитол, мочевины, декстрины, лактоза, картофельный и кукурузный крахмалы, стеарат магния, тальк, растительные масла, полиалкиленгликоли, этилцеллюлоза, поли(винилпирролидон), карбонат кальция, этил олеат, изопропилмиристат, бензилбензоат, карбонат натрия, желатин, карбонат калия, кремниевая кислота и другие обычно используемые приемлемые носители. Фармацевтический состав может также содержать нетоксичные вспомогательные соединения, такие как эмульгаторы, консерванты, увлажняющие агенты и тому подобные, например, сорбитан монолаурат, триэтанолламин олеат, полиоксиэтилен моностеарат, глицерил трипальмитат, диоктил натрий сульфосукцинат и тому подобное.

Соединения изобретения могут также быть высушены замораживанием, при желании, объединены с другими фармацевтически приемлемыми наполнителями с целью получения составов, удобных для парентерального, инъекционного введения. Для такого введения состав может снова быть разведен в воде (обычной, в физиологическом растворе) или смеси воды и органического растворителя, такого как пропилен гликоль, этанол и тому подобное.

Вводимая доза, будь то разовая доза, многократная доза или суточная доза, конечно, будет меняться в зависимости от конкретного вводимого соединения по изобретению, в связи с различной активностью соединения, выбранным способом введения, массой реципиента и характером состояния пациента. Величины вводимых доз не имеют определенных ограничений, но для достижения желаемых фармакологических и физиологических эффектов это обычно должно быть эффективное количество, то есть эквивалентное в молярном отношении физиологически активной свободной форме, получаемой из дозированного состава в результате метаболического высвобождения активного лекарственного средства.

Следующие неограничивающие примеры иллюстрируют настоящее изобретение. Полный объем изобретения определен формулой изобретения, следующей за описанием.

Примеры

β -лактамы (VI) получены как показано на схеме 1, способом хиральной енолят-иминной циклоконденсации, в котором силилоксиацетаты (A) подвергались взаимодействию с имидами или альдимидами

(В) и (В') в присутствии основания, такого как литий диизопропиламид или литий гексаметилдисилазид. Способы получения исходных соединений (А) и (В) или (В') описаны в примерах 1 - 12. Соединения, используемые в примерах 1 - 12 для получения соединений (А), (В) и (В'), являются коммерчески доступными.

Пример 1. Получение (-)-(1R,2S)-2-фенил-1-циклогексилтриизопропилсилилоксиацетата (А).

Раствор (-)-(1R,2S)-2-фенил-1-циклогексил гидроксиацетата (851 мг, 3,63 ммоль) получают путем этерификации бензилоксиацетилхлорида (-)-(1R,2S)-2-фенил-1-циклогексаном с последующим гидрированием. Затем триизопропилсиллхлорид (840 мг, 4,36 ммоль) и имидазол (618 мг, 9,08 ммоль) в диметилформамиде (ДМФ) (1,7 мл) перемешивают при комнатной температуре 12 - 20 часов. Смесь выливают в пентан (25 мл) и промывают водой и раствором соли. Объединенные органические слои сушат над безводным $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают на короткой силикагелевой колонке, используя гексан/хлороформ (3/1) в качестве элюента, что дает чистый (-)-(1R,2S)-2-фенил-1-циклогексилтриизопропилсилилоксиацетат (1,35 г, 95% выход) в виде бесцветного масла.

Ниже приведены данные по идентификации вышеприведенного триизопропилсилилокси-ацетата.

$[\alpha]_D^{20}$ - 17,1° (с 3,15, $CHCl_3$), ИК (не разб.) 1759, 1730 (ν_{CO}) cm^{-1} , 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,93 - 0,99 (м, 21H), 1,30 - 1,62 (м, 4H), 1,72 - 2,0 (м, 3H), 2,10 - 2,19 (м, 1H), 2,66 (дт, J = 11,5, 4,0 Гц, 1H), 3,90 (д, J = 16,6, Гц, 1H), 4,07 (д, J = 16,6, Гц, 1H), 5,07 (дт, J = 10,6, 4,0 Гц, 1H), 7,16 - 7,30 (м, 5H).

Данные анализа: рассчитано для $C_{23}H_{38}O_3$: C 70,72, H 9,81.

Найдено: C 70,79, H 9,85.

Примеры 2 - 4. Получение N-триметилсилилиминов (В)

N-Триметилсилилальдимины, используемые в способе циклоконденсации, легко могут быть получены взаимодействием литийгексаметилдисилазидом с альдегидами. Типичный способ получения -триметилсилилбензальдимина описан ниже.

К 75 мл безводного ТГФ добавляют 17,29 мл (75 ммоль) гексаметилдисилазана и 30 мл (75 ммоль) N-бутиллития (2,5 М в гексане) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение одного часа добавляют при комнатной температуре 7,65 мл (75 ммоль) бензальдегида и смесь нагревают до кипения с обратным холодильником 3 часа. Затем добавляют шприцом 9,52 мл (75 ммоль) свежеперегнанного триметилсилилхлорида. Смесь нагревают 2 ч при температуре кипения. Во время этого образуется белый осадок. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и жидкий слой переносят с помощью шприца в перегонную колбу в атмосферу азота. Растворитель упаривают в вакууме, и масляный остаток перегоняют при пониженном давлении (68 °C/1 мм Hg), получая чистый

N-триметил-силилбензальдимин в виде бледно-желтого масла (10,6 г, 80%), данные по идентификации которого приведены ниже:

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,18 (с, 9H), 7,33 - 7,36 (м, 3H), 7,72 - 7,75 (м, 2H), 8,89 (с, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ - 1,25, 128,34, 128,39, 131,96, 138,70, 168,32

N-триметилсилил(4-метокси)бензальдимин и

N-триметилсилил(3,4-диметокси)бензальдимин получают аналогичным способом из 4-метоксибензальдегида и

3,4-диметоксибензальдегида, соответственно, с выходами 78 - 82%. Данные по идентификации иминов приведены немного ниже для каждого из этих соединений.

Пример 3.

N-Триметилсилил(4-метокси)бензальдимин

Бледно-желтое масло: Т. кип. 105°C/0,4 мм рт.ст: 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,00 (с, 9H), 3,60 (м, 3H), 6,69 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 8,66 (с, 1H).

Пример 4.

N-Триметилсилил(3,4-диметокси)бензальдимин

Бесцветное масло: Т.кип. 140°C/0,2 мм Н. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 0,00 (с, 9H), 3,67 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 6,65 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H).

Примеры 5 - 12. Получение

N-(4-Метоксифенил)альдимин (В')

Описан типичный способ получения N-(4-метоксифенил) (4-фтор)бензальдимина. К раствору 4,8 г (39 ммоль) п-аниидина в 60 мл дихлорметана добавляют 4,85 г (39 ммоль) 4-фторбензальдегида. Смесь перемешивают над безводным сульфатом магния при комнатной температуре 15 часов. Осушитель отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме, получая сырой имин. Сырой имин перекристаллизируют из гексан/дихлорметан, получая 7,69 г (86%) чистого N-(4-метоксифенил)(4-фтор)бензальдимина в виде белых игольчатых кристаллов.

Ниже приведены данные по идентификации этого имина:

Т. пл. 99°C: 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,82 (с, 3H), 6,92 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,13 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 7,21 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,88 (дд, J = 8,6, 5,7 Гц, 2H), 8,39 (с, 1H).

Другие N-(4-метоксифенил)альдимины получены с высоким выходом аналогичным способом. Данные по идентификации этих иминов приведены ниже для каждого из этих соединений.

Пример 6.

N-(4-Метоксифенил)бензальдимин

Белый твердый продукт, Т.пл. 71 - 72 °C, 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,93 (с, 3H), 6,93 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,23 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,46 (м, 3H), 7,87 (м, 2H), 8,48 (с, 1H).

Пример 7.

N-(4-Метоксифенил)

(4-трифторметил)бензальдимин
Белые иглы, т.пл. 124°C, 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,81 (с, 3H), 6,91 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,15 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,75 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 8,10 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 8,39 (с, 1H).

Пример 8.

N-(4-Метоксифенил)фурфуральдимин

Желтый чешуйки, т. пл. 68 - 70°C, 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,82 (с, 3H), 6,54 (дд, J = 3,5,

1,8 Гц, 1Н), 6,90 (д, J = 3,5 Гц, 1Н), 6,92 (д, J = 8,9 Гц, 2Н), 7,26 (д, J = 8,9 Гц, 2Н), 7,59 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,31 (с, 1Н).

Пример 9.

N-(4-Метоксифенил)-1-фенилпропенальдимин
Желтые лепестки, т. пл. 119 - 121°C, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3.81 (с, 3Н), 6.90-7.60 (м, 7Н), 8,28 (м, 1Н) (около 1:1 смесь стереоизомеров).

Пример 10.

N-(4-Метоксифенил)-3-(2-фурил)-пропенальдимин

Желтые иглы: т.пл. 71-73°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3.78 (с, 3Н), 6.45 (дд, J = 3.4, 1.6 Гц, 1Н), 6.52 (д, J = 3.4 Гц, 1Н), 6.87 (д, J = 15.8 Гц, 1Н), 6.90 (д, J = 8.9 Гц, 2Н), 6.98 (дд, J = 15.8, 8.7 Гц, 1Н), 7.18 (д, J = 8.9 Гц, 2Н), 7.46 (д, J = 1.6 Гц, 1Н), 8.20 (д, J = 8.7 Гц, 1Н).

Пример 11.

N-(4-Метоксифенил)-3-метилбутанальдимин
Желтое масло: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1.02 (д, J = 6.7 Гц, 6Н), 2.03 (м, 1Н), 2.33 (дд, J = 6.9, 5.3 Гц, 2Н), 3.78 (с, 3Н), 6.86 (д, J = 8.8 Гц, 2Н), 7.03 (д, J = 8.8 Гц, 2Н), 7.86 (т, J = 5.3 Гц, 1Н).

Пример 12.

N-(4-Метоксифенил)циклогексилацетальдимин

Желтое масло: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1.00-1.80 (м, 11Н), 2.34 (дд, J = 6.7, 5.4 Гц, 2Н), 3.79 (с, 3Н), 6.86 (д, J = 8.9 Гц, 2Н), 7.02 (д, J = 8.9 Гц, 2Н), 7.86 (т, J = 5.4 Гц, 1Н), ИК (не разбавлен) 3033-2849, 1505, 1244, 1038, 803 см⁻¹.

С целью получения 4-замещенных-2-азетидинов (VI) и (VI') проведены реакции хиральной енолят-иминной циклоконденсации, показанные на схеме 1. Другие азетидиноны, имеющие различные заместители на R¹, получены по следующим аналогичным методам, приведенным в примерах 13 и 15. Данные идентификации этих азетидинов показаны в примерах 14 и 16-20, соответственно.

Примеры 13-14. Получение (3R,4S)-3-силилокси-4-замещенных-2-азетидинов (VI)

Описан типичный способ получения (3R,4S)-3-триизопропилсилилокси-4-фенил-2-азетидинона (VIa). К раствору 645 мкл (4,6 ммоль) диизопропиламина в 10 мл ТГФ, добавляют 1,85 мл (4,6 ммоль, 2,5 М) н-бутиллития при 0 °С. Раствор перемешивают 1 ч при 0°C и впоследствии добавляют 1,5 г (3,8 ммоль) (-) ТИПС сложного эфира в 15 мл ТГФ за 1 час (используя трубку) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивают 2 часа при этой температуре и затем добавляют за 2 ч 817 мг (4,6 ммоль) N-триметилсиллбензальдимида в 15 мл ТГФ при -95°C. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение ночи и дают медленно нагреться до комнатной температуры. Реакцию прерывают добавлением насыщенного охлажденного NH₄Cl. Водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром. Органический слой промывают 3% HCl и раствором соли, сушат над MgSO₄ и концентрируют. Сырое масло чистят хроматографически на силикагеле, используя 1:5 EtOAc/гексан в качестве

элюента, и получают 1,03 г (84%) (3R,4S)-3-триизопропилсилилокси-4-фенил-2-азетидинона (VIa) в виде белого твердого вещества.

Данные по идентификации (VIa) приведены ниже:

Т.пл. 76-77°C.

[α]_D²⁰ +52.7° (с 1.00, CHCl₃), ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0.86-0.93 (м, 21Н), 4.81 (д, J = 4.7 Гц, 1Н), 5.17 (дд, J = 4.7, 2.6 Гц, 1Н), 6.18 (ушир. с, 1Н), 7.17-7.35 (м, 5Н), ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 11.8, 17.4, 17.5, 59.6, 79.9, 127.9, 128.0, 128.1, 136.4, 170.0, ИК (KBr) 3234, 2946 - 2866, 1760, 1458 см⁻¹.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₈H₂₉NO₂Si: С 67.66, Н 9.15, N 4.38. Найдено: С 67.64, Н 9.25, N 4.44.

Пример 14.

(3R,4S)-3-Триизопропилсилилокси-4-(2-фенил-этинил)-2-азетидинон (VIb)

72%: бесцветная жидкость:

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0.98-1.02 (м, 21Н), 4.36 (дд, J = 4.6, 8.3 Гц, 1Н), 5.09 (дд, J = 2.3, 4.6 Гц, 1Н), 6.29 (дд, J = 8.3, 16.0 Гц, 1Н), 6.59 (д, J = 16.0 Гц, 1Н), 6.83 (ушир.с, 7.23-7.39 (м, 5Н), ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 11.79, 17.61, 17.66, 58.34, 79.86, 126.05, 126.45, 127.90, 128.56, 134.41, 136.30, 169.69, ИК (не разбавл.) 3262, 3032, 2944, 2865, 1748, 1672, 1623 см⁻¹.

Элементный анализ, рассчитано для C₂₀H₃₁NO₂Si: С 69.52, Н 9.04, N 4.05. Найдено: С 69.75, Н 9.02, N 3.89.

Примеры 15-20.

Получение

(3R,4S)-1-(4-метоксифенил)-3-силилокси-4-замещенных-2-азетидинов (VI')

К раствору 2.51 ммоль диизопропиламина в 15 мл ТГФ добавляют 2.51 мл н-бутиллития (2,5 М в ТГФ) при -10°C. Через 30 мин образуется литийдиизопропиламид (ЛДА) и раствор охлаждают до -95°C. Добавляют раствор 2.17 ммоль хирального сложного эфира в 5 мл ТГФ. Через 1 ч добавляют 2.5 ммоль соответствующего имида в 3 мл ТГФ. Смесь перемешивают при -95°C в течение ночи, и протекание реакции контролируют методами ТСХ или ¹H ЯМР. Реакцию прерывают добавлением насыщенного охлажденного NH₄Cl и ТГФ удаляют с помощью роторного испарителя. Добавляют диэтиловый эфир (10 мл) и водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром (10 мл x 3). Высушивание и удаление растворителя дают сырой продукт, который чистят колоночной хроматографией на силикагеле (гексан) этилацетат = 10: 1), получая соответствующий чистый β лактам. Энантиомерный избыток установлен применением ВДЖХ с использованием колонки CHIRALCEL OD и смеси н-гексан/изопропиловый спирт (изо-PrOH) (90/10) в качестве элюента.

Пример 15.

(3R,4S)-4-(изобутил)-1-(4-метоксифенил)-3-триизопропилсилилокси-2-азетидинон (VI'-с)

87%: бледно-желтое твердое вещество.

Т.пл. 59-60°C: [α]_D²⁰ +60.46° (с 1.26, CHCl₃), ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0.96 (д, J = 6.4 Гц, 3Н), 1.03 (д, J = 6.4 Гц, 3Н), 1.10-1.30 (м, 21Н), 1.60-1.68 (м, 1Н), 1.70-1.92 (м, 2Н),

3.75 (с, 3H), 4.16-4.22 (м, 1H), 5.06 (д, J = 5.1 Гц, 1H), 6.86 (д, J = 9.0 Гц, 2H), 7.32 (д, J = 9.0 Гц, 2H), ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 12.34, 17.82, 17.91, 22.18, 23.37, 25.34, 35.89, 55.50, 57.33, 76.34, 114.52, 118.73, 131.00, 156.29, 165.58, ИК (KBr) 2946, 1742, 1513: 1458, 1249 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$: С 68.10, Н 9.70, N 3.45. Найдено: С 68.26, Н 9.85, N 3.35.

Пример 16.

(3R,4S)-4-(Циклогексилметил)-1-(4-метоксифенил)-3- триизопропилсилилокси-2-азетидинон (VI'-d)

83%: низкоплавкий твердый продукт:

$[\alpha]_D^{20} +43.7^\circ$ (с 0.92, CHCl_3) ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0.85-1.95 (м, 34H), 3.78 (с, 3H), 4.19-4.25 (м, 1H), 5.05 (д, J = 5.1 Гц, 1H), 6.86 (д, J = 9.0 Гц, 2H), 7.32 (д, J = 9.0 Гц, 2H), ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 12.15, 17.76, 17.83, 26.12, 26.22, 26.47, 32.84, 34.22, 34.51, 55.36, 56.41, 76.13, 114.30, 118.45, 130.81, 155.99, 165.55, ИК (без разб.) 2925-2865, 1749, 1513, 1464, 1448, 1389, 1246, 1174, 1145, 1128, 939, 882, 828, 684 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{Si}$: С 70.06, Н 9.72, N 3.14. Найдено: С 69.91, Н 9.71, N 3.02.

Пример 17.

1-(4-Метоксифенил)-3-триизопропилсилилокс и-4- (4-фторфенил)-2-азетидинон (VI'-f)

Белый твердый продукт: Т.пл. 121-122°C.

$[\alpha]_D^{20} +82.5^\circ$ (с 0.724, CHCl_3) ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.82-0.84 (м, 18H), 0.86-1.01 (м, 3H), 3.62 (с, 3H), 5.02 (д, J = 4.9 Гц, 1H), 5.11 (д, J = 4.9 Гц, 1H), 6.68 (д, J = 6.9 Гц, 2H), 6.96-7.25 (м, 6H), ИК (CHCl_3) 3050, 2974, 2868, 1748 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{FSi}$: С 67.69, Н 7.72, N 3.16. Найдено: С 67.77, Н 7.83, N 3.19.

Пример 18.

1-(4-Метоксифенил)-3-триизопропилсилилокс и-4- (4-трифторметилфенил)-2-азетидинон (VI'-g)

Белый твердый продукт: Т.пл. 132-133°C.

$[\alpha]_D^{20} +89.7^\circ$ (с 0.925, CHCl_3) ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.87-1.15 (м, 21H), 3.74 (с, 3H), 5.21 (д, J = 4.9 Гц, 1H), 5.27 (д, J = 4.9 Гц, 1H), 6.79 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 7.25 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 7.46 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 7.60 (д, J = 8.0 Гц, 2H), ИК (CHCl_3) 3050, 2975, 2868, 1750, 878 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{F}_3\text{Si}$: С 63.26, Н 6.94, N 2.84. Найдено: С 63.36, Н 7.13, N 2.88.

Пример 19.

1-(4-Метоксифенил)-3-триизопропилсилилокс и-4- (2-фурил)-2-азетидинон (VI'-h)

Белый твердый продукт, Т.пл. 109-110°C.

$[\alpha]_D^{20} -86.2^\circ$ (с 1.4, CHCl_3) ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.98-1.10 (м, 21H), 3.75 (с, 3H), 5.20 (д, J = 4.9 Гц, 1H), 5.24 (д, J = 4.9 Гц, 1H), 6.35-6.40 (м, 2H), 6.81 (д, J = 9.0 Гц, 2H), 7.30 (д, J = 9.0 Гц, 2H), 7.42 (м, 1H), ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 11.96, 17.52, 17.57, 55.43, 57.19, 78.13, 110.23, 110.63, 114.44,

118.55, 131.08, 142.80, 148.51, 156.45, 165.27.

Элементный анализ для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}$:

С 66.47, Н 8.00, N 3.37. Найдено: С 66.56, Н 8.13, N 3.30.

Пример 20.

1-(4-Метоксифенил)-3-триизопропилсилилокс и-4- { 2-(2-фурил)этиленл}-2-азетидинон (VI'-i)

Белый твердый продукт. Т.пл. 103,5-105.5 °С.

$[\alpha]_D^{20} -128.4^\circ$ (с 2.8, CHCl_3) ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.05-1.09 (м, 21H), 3.76 (с, 3H), 4.69 (дд, J = 4.9, 8.6 Гц, 1H), 5.15(д, J = 4.9 Гц, 1H), 6.25 (дд, J = 8.6, 16.0 Гц, 1H), 6.29 (д, J = 3.3 Гц, 1H), 6.37 (дд, J = 1.8, 3.3 Гц, 1H), 6.57 (д, J = 16.0 Гц, 1H), 6.83 (м, 2H), 7.34-7.41 (м, 3H), ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ

12.11, 17.70, 17.74, 55.54, 61.94, 77.18, 78.45, 107.88, 108.42, 111.26, 114.54, 118.70, 123.46, 123.82, 142.46, 190.99, ИК (KBr) 2948, 2866, 1743, 1513, 1389, 1246, 1181, 1120 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$:

С 67.99, Н 7.99, N 3.17. Найдено: С 68.07, Н 7.94, N 3.10.

Превращение β -00 лактамовых промежуточных соединений (VI') в β -лактамы (VI), как показано на схеме 1, выполняют способами, описанными в примерах 21-23. Полученные таким образом азетидиноны, (VIc) - (VIj), служат примерами для различных R^1 групп. Данные идентификации (VIc) - (VIj) приведены далее для каждого соединения.

Примеры 21-23. Преобразование N-(4-метоксифенил)- β - лактамов (VI') в β -лактамы (VI)

К раствору 0.24 ммоль 1-(4-метоксифенил)- β - лактама в MeCN (20 мл) добавляют за 20 мин при -15 °С 0.65 ммоль церийаммонийнитрата (ЦАН) в 10 мл CH_3CN и 20 мл воды. После перемешивания в течение 1 часа смесь разбавляют водой (20 мл) и затем экстрагируют этилацетатом (15 x 2). Объединенный органический слой последовательно промывают водой (7 мл), 5% Na_2SO_4 (10 мл x 2), 5% Na_2CO_3 (10 мл) и раствором соли (5 мл). Высушивание, удаление растворителя в вакууме и последующее обесцвечивание с помощью активированного угля приводит к сырому продукту. Этот продукт чистят затем колоночной хроматографией на силикагеле, используя гексан/этилацетат, 3/1 в качестве элюента, с получением β - лактама с удаленной N-защитой.

Пример 21. (3R, 4S)-4-(изобутил)-3-триизопропилсилилокси-2-азетидинон (VIc)

83%, желтое масло. $[\alpha]_D^{20} +35.45^\circ$ (с 1.33, CHCl_3) ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0.93 (д, J = 6.6 Гц, 3H), 0.96 (д, J = 6.6 Гц, 3H), 1.05-1.25 (м, 22H), 1.52 (м, 1H), 1.67 (м, 1H), 3.78 (м, 1H), 4.96 (дд, J = 4.8, 2.4 Гц, 1H), 6.02 (ушир. с, 1H), ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 12.12, 17.72, 17.80, 22.29, 23.08, 25.35, 39.08, 54.45, 78.04, 170.00, ИК (без разб.) 3238, 1759, 1465, 1184 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$: С 64.16, Н 11.1, N 4.68.

Найдено: С 64.17, Н 10.96, N 4.47.

Пример 22. (3R, 4S)-4-(Циклогексилметил)-3-триизопропилсил илокси- 2-азетидинон (VIId)

85%, желтое масло, $[\alpha]_D^{20} +12.44^\circ$ (с 1.46, CHCl_3), ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0.97-1.25 (м, 32H), 1.40-1.70 (м, 2H), 3.80 (дт, J = 8.4, 4.8 Гц, 1H), 4.95 (дд, J = 4.8, 2.4 Гц, 1H), 6.06 (ушир.с., 1H), ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 12.06, 17.77, 17.82, 26.16, 26.25, 26.46, 33.15, 33.82, 34.85, 37.72, 53.89, 77.98, 169.98, ИК (без разб.) 3238, 1759, 1465, 1184 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{Si}$:

С 67.20, Н 10.98, N 4.12. Найдено: С 67.40, Н 10.79, N 3.98.

Пример 23. Получение (3R,4S)-3-Триизопропилсилилокси-4-(2-циклогексилэтил)-2-азетидинон (VIj)

Смесь (VIb) (100 мг, 0.29 ммоль) в метаноле (10 мл) и 5% Rh-C катализатора (10 мг) гидрируют водородом при 50°C и 800 (800 фунт/кв.дюйм = 56.25 kg/cm^2) в течение 20 часов. Затем катализатор отделяют фильтрованием и растворитель упаривают в вакууме, остаток чистят на короткой колонке с силикагелем, используя гексан/этилацетат (5/1) в качестве элюента, и получают 95 мг (93% выход) VI в виде бесцветной

жидкости: $[\alpha]_D^{20} -162.3^\circ$ (С 1.46, CHCl_3), ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.07-1.72 (м, 36H), 3.61-3.67 (м, 1H), 4.94 (дд, J = 2.4, 4.8 Гц, 1H), 6.42 (ушир.с., 1H), ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 12.02, 17.79, 26.31, 26.80, 27.54, 33.19, 33.39, 33.54, 37.71, 56.44, 77.74, 170.15, ИК (без разб.) 3236 (NH), 2925, 2866, 1760 (CO), 1464, 1451, 1384, 1348, 1244 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$: С 71.48, Н 8.66, N 3.09. Найдено: С 71.35, Н 8.66, N 3.01.

Преобразования 3-ТИПСО-4-замещенных-2-азетидионов или β - лактамов VI в β - лактамы VII, как показано на схеме 2, осуществляют согласно способам получения, описанным в примерах 24-28. Данные по идентификации каждого β - лактама (VIIa) - (VIIe) приведены ниже в виде характеристик каждого соединения.

Примеры 24-28. Получение 3-гидрокси-4-замещенных-2-азетидионов (VII)

К раствору 2.6 ммоль 3-триизопропилсилилокси-4-замещенного-2-азетидинона в 20 мл ТГФ добавляют при комнатной температуре 3.1 ммоль (1M в ТГФ) н-бутилфторида (NBu_4F). Через 5 ч растворитель упаривают и сырое масло непосредственно очищают хроматографией на силикагеле, используя EtOAc (гексан элюент, с получением 3-гидрокси-4-замещенного-2-азетидинона.

Пример 24. (3R,4S)-3-Гидрокси-4-фенил-2-азетидинон (VIIa)

100%, белый твердый продукт, т. пл. 189-190°C, $[\alpha]_D^{20} +181.6^\circ$ (с 0.5, CH_3OH), ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 4.84 (д, J = 4.7 Гц, 1H), 5.04 (д, J = 4.7 Гц, 1H), 7.25-7.35 (м, 5H). ИК (KBr) 3373, 3252, 1732, 1494 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$:

С 66.25%, Н 5.65%, N 8.58%. Найдено: С 66.42%, Н 5.74%, N 8.62%.

Пример 25.

(3R,4S)-3-Гидрокси-4-(2-фенилэтинил)-2-азети динон (VIIb)

82%, белый твердый продукт. т.пл. 143-144°C, $[\alpha]_D^{20} +21.9^\circ$ (с 1.05, MeOH), ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 4.35 (ддд, J = 0.8, 4.6, 7.7 Гц, 1H), 4.93 (д, J = 4.7 Гц, 1H), 6.28 (дд, J = 7.7, 16.0 Гц, 1H), 7.18-7.43 (м, 5H), ^{13}C ЯМР (75 МГц, CD_3OD) δ 58.95, 79.63, 126.83, 127.58, 128.88, 129.61, 135.28, 137.96, 172.79, ИК (KBr) 3320, 3276, 1754, 1464 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: С 69.83, Н 5.86, N 7.40. Найдено: С 69.72, Н 5.92, N 7.24.

Пример 26.

(3R,4S)-3-Гидрокси-4-(изобутил)-2-азетидинон (VIIc)

94%, белый твердый продукт, Т.пл. 141-142°C, $[\alpha]_D^{20} +26.6^\circ$ (с 0.70, MeOH), ^1H ЯМР (300 МГц, MeOH- d_4) δ 0.94 (д, J = 6.8 Гц, 3H), 0.97 (д, J = 6.8 Гц, 3H), 1.45 (м, 2H), 1.71 (септет, J = 6.6 Гц, 1H), 3.75 (м, 1H), 4.79 (д, J = 4.7 Гц, 1H), ^{13}C ЯМР (75 МГц, MeOH- d_4) δ 22.62, 23.48, 26.53, 39.90, 55.47, 77.76, 173.18, ИК (KBr) 3274, 3178, 1762, 1685, 1155 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$: С 58.72, Н 9.15, N 9.78. Найдено: С 58.55, Н 9.41, 9.69.

Пример 27.

(3R,4S)-4-(Циклогексилметил)-3-гидрокси-2-аз етидинон (VIIo)

92%, белый твердый продукт, т.пл. 147-148°C, $[\alpha]_D^{20} +8.73^\circ$ (с, 0.573, CH_3OH), ^1H ЯМР (300 МГц, MeOH- d_4) δ 0.88-1.82 (м, 13H), 3.78 (м, 1H), 4.79 (д, J = 4.7 Гц, 1H), ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.86-1.72 (м, 13H), 3.58 (м, 1H), 4.63 (м, 1H), 5.82 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 8.13 (д, J = 5.6 Гц, 1H), ^{13}C ЯМР (75 МГц, MeOH- d_4) δ 27.29, 27.41, 27.48, 34.07, 35.06, 36.11, 38.52, 55.02, 77.65, 173.22, ИК (KBr) 3301, 3219, 2915, 2847, 1754, 1694, 1168 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: С 65.54, Н 9.35, N 7.64. Найдено: С 65.72, Н 9.46, N 7.42.

Пример 28.

(3R,4S)-4-циклогексил-3-гидрокси-2-азетидино н (VIIe)

Суспензию 500 мг (3.06 ммоль) 4-фенил-3-гидрокси-2-азетидинон VIa и 15 мг Rh-C в 10 мл метанола нагревают в автоклаве при 90°C и 800 psi (56.25 kg/cm^2). Через 5 дней давление водорода падает и катализатор фильтруют на целите. Упаривание растворителя дает твердый продукт, который перекристаллизовывают из этилацетата, получая 440 мг (85%) VIIe в виде белого твердого продукта: белый твердый продукт, т.пл. 140-140,5°C, $[\alpha]_D^{20} +65.1^\circ$ (с 0.66, CH_3OH), ^1H ЯМР (250 МГц, MeOH- d_4) δ 0.75-1.10 (м, 2H), 1.12-1.35 (м, 3H), 1.40-2.00 (м, 6H), 3.28 (дд, J = 8.7, 4.6 Гц, 1H), 4.81 (д, J = 4.6 Гц, 1H), ^1H ЯМР (250 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.75-1.00 (м,

2H), 1.10-1.35 (м, 3H), 1.37-1.55 (м, 1H), 1.58-1.85 (м, 5H), 3.10 (дд, J = 9.6, 4.7 Гц, 1H), 4.67 (м, 1H), 5.87 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 8.21 (ушир.с, 1H), ¹³C ЯМР (63 МГц, ДМСО-d₆) δ 25.08, 25.36, 26.07, 28.83, 29.17, 37.51, 59.04, 76.41, 170.21, ИК (KBr) 3312, 3219, 2928, 1726 см⁻¹.

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₁₅NO₂:

С 63.88, Н 8.93, N 8.28. Найдено: С 63.70, Н 9.00, N 8.06.

Только что полученные β- лактамы (VII) требуют защиты по гидроксильной группе. Защитные группы вводятся способами, описанными в примерах 29-33, при этом образуются β- лактамы (VI), данные по идентификации β- лактамов (VI), защищенных различными группами, приведены ниже после каждого соединения от (VIa-ЭЭ) до (VIe-EE).

Примеры 29-33. Получение 3-(гидроксизащищенных)-4-замещенных-2-азетидинов (VI)

К раствору 1,9 ммоль 3-гидрокси-4-замещенного-2-азетидинона в 20 мл ТГФ добавляют при 0 °С 3,9 ммоль этилвинилового эфира. После 2 ч при 0 °С реакционную смесь разбавляют диэтиловым эфиром и промывают насыщенным NaHCO₃. Органический слой сушат над Na₂CO₃, фильтруют и концентрируют, получая 3-(1-этоксизетокси)-4-замещенный-2-азетидинон.

Пример 29.
(3R,4S)-3-(1-Этоксизетокси)-4-фенил-2-азетидинон (VIa-ЭЭ)

100%: белый твердый продукт, т.пл. 78-80 °С, ¹H ЯМР (CDCl₃) (0.98 (д, J = 5.4 Гц), 1.05 (д, J = 5.4 Гц, 3H), (1.11 (т, J = 7.1 Гц), 1.12 (т, J = 7.1 Гц, 3H), (3.16-3.26 (м), 3.31-3.42 (м), 3.59-3.69 (м), 2H), (4.47 (д, J = 5.4 Гц), 4.68 (кв, J = 5.4 Гц), 1H), (4.82 (д, J = 4.7 Гц), 4.85 (д, J = 4.7 Гц), 1H), 5.17-5.21 (м, 1H), 6.42 (ушир.д, 1H), 7.35 (м, 5H), ИК (KBr) 3214, 2983, 2933, 1753, 1718, 1456 см⁻¹.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₃H₁₇NO₃:

С 66.36, Н 7.28, N 5.95. Найдено: С 66.46, Н 7.11, N 5.88.

Пример 30. (3R, 4S)-3-1(Этоксизетокси)-4-(2-фенилэтенил)-2-азетидинон (VIb-ЭЭ)

98%, белый твердый продукт, т.пл. 98-99 °С, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (1.17 (т, J = 7.1 Гц), 1.18 (т, J = 7.1 Гц), 3H), (1.26 (д, J = 5.4 Гц), 1.35 (д, J = 5.4 Гц), 3H), (3.44-3.52 (м), 3.60-3.68 (м), 3.75-3.82 (м), 2H), 4.41 (дд, J = 4.9, 8.5 Гц, 1H), (4.81 (кв, J = 5.4 Гц), 4.90 (кв, J = 5.4 Гц), 1H), (5.11 (д, J = 4.9 Гц), 5.11 (д, J = 4.9 Гц), 1H), 6.01 (ушир. с, 1H), (6.27 (дд, J = 8.5, 15.9 Гц), 6.28 (дд, J = 8.5, 15.9 Гц), 1H), (6.61 (д, J = 15.9 Гц), 6.63 (д, J = 15.9 Гц), 1H), 7.27-7.42 (м, 5H), ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 15.04, 20.37, 20.42, 57.22, 57.81, 61.23, 62.22, 78.77, 79.29, 99.50, 99.82, 125.56, 125.79, 126.59, 128.12, 128.65, 134.47, 134.58, 136.15, 168.59, 168.77, ИК (KBr) 3310, 3030, 1963, 1770 см⁻¹.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₅H₁₉NO₃:

С 68.94, Н 7.33, N 5.36. Найдено: С 69.13, Н 7.44, N 5.16.

Пример 31.

(3R,4S)-3-(1-Этоксизетокси)-4-(изобутил)-2-азетидинон (VIc-ЭЭ)

100%, бесцветное масло, [α]_D²⁰ +20.93° (с 1.72, CHCl₃) ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0.86 (д, J = 6.5 Гц, 3H), 0.92 (д, J = 6.5 Гц, 3H), 1.17 (т, J = 7.0 Гц, 3H), (1.29 (д, J = 5.3 Гц), 1.34 (д, J = 5.3 Гц, 3H), 1.46 (м, 2H), 1.62 (м, 1H), (3.49 (м), 3.69 (м), 2H), 3.80 (м, 1H), (4.79 (кв, J = 5.4 Гц), 4.90 (кв, J = 5.4 Гц), 1H), 4.87 (м, 1H), 6.78 (ушир.с, 1H), ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 15.08, 20.42, (21.98, 22.06), (23.15, 23.22), 25.35, (39.01, 39.10), (53.35, 53.69), (61.24, 62.24), (77.79, 77.92), (99.75, 100.05), (169.56, 169.66), ИК (не разбавл.) 3269, 2956, 2871, 1758, 1468, 1382, 1340, 1152, 1115, 1083, 1052, 936, 893 см⁻¹.

Пример 32.

(3R,4S)-4-(Циклогексилметил)-3-(1-этоксизетокси)-2-азетидинон (VIb-ЭЭ)

100%, бесцветное масло, [α]_D²⁰ +10.92° (с 1.42, CHCl₃) ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0.84-1.71 (м, 13H), 1.16 (т, J = 7.00 Гц, 3H), (1.28 (д, J = 5.3 Гц), 1.33 (д, J = 5.3 Гц), 3H), 3.48 (м, 1H), (3.72 (м), 3.8 (м), 2H), (4.78 (кв, J = 5.4 Гц), 4.85 (кв, J = 5.4 Гц), 1H), 4.82 (м, 1H), 6.76 (ушир.с, 1H), ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 14.37, 19.72, 25.30, 25.44, 25.63, (32.02, 32.13), (33.09, 33.17), (34.03, 34.07), (36.98, 37.07), (52.15, 52.49), (60.49, 61.52), (75.97, 76.39), (99.00, 99.35), (168.98, 169.05), ИК (не разбавл.) 3278, 2924, 2852, 1758, 1448, 1382, 1150, 1114, 1086, 938, 886 см⁻¹.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₄H₂₅NO₃:

С 65.85, Н 9.87, N 5.49. Найдено: С 66.03, Н 9.71, N 5.30.

Пример 33.

(3R,4S)-4-Циклогексил-3-(1-этоксизетокси)-2-азетидинон (VIe-ЭЭ)

100%, белый твердый продукт, т.пл. 87-89 °С, [α]_D²⁰ +83° (с 0.76, CH₃OH), ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 0.84 (м, 2H), 1.07-1.34 (м, 9H), 1.66 (м, 6H), 3.32 (м, 1H), (3.42 (кв, J = 7.7 Гц), 3.54 (кв, J = 7.7 Гц), 3.65 (кв, J = 7.7 Гц), 3.74 (кв, J = 7.7 Гц), 2H), 4.81 (м, 1H), (4.80 (м), 4.90 (кв, J = 5.2 Гц), 1H), 6.92 (ушир.с, 1H), ИК (CHCl₃) 3412, 2989, 2931, 1760, 1443, 1155, 1114 см⁻¹.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₃H₂₇NO₃:

С 64.70, Н 9.61, N 5.80. Найдено: С 64.82, Н 9.66, N 5.64.

Защищенные β- лактамы (VI), в которых С представляет защитные группы, указанные в описании, подвергают взаимодействию с ацилхлоридами, хлорформатами или карбамоилхлоридами в присутствии основания в соответствии со способами получения, описанными в примерах 34-52. Образующиеся β- лактамы, полученные в примерах 34-52, показаны на схеме 2. Данные идентификации β- лактамов (Va)-(Vd), в

которых G представляет различные защитные группы, показаны далее в каждом примере, соответствующем конкретному соединению.

Пример 34. Получение 1-ацил-3-(гидрокси-защищенных)-4-замещенных-2-азетидинов (Va)

Описан типичный способ синтеза (3R,4S)-1-бензоил-3-(этоксиэтокси)-4-фенил-2-азетидинона (Va-ЭЭ). К раствору Va-ЭЭ (460 мг, 1.9 ммоль) 4(диметиламино)пиридин ДМАП (5 мг), и триэтиламина (542 мл, 3.9 ммоль) в 20 мл дихлорметана, добавляют, при 0 °С и перемешивании, по каплям бензоилхлорид (340 мл, 2.9 ммоль). Охлаждающую баню убирают и смесь перемешивают при 25°С 2 ч. Реакционную смесь промывают насыщенным водным NH_4Cl и раствором соли сушат над безводным Na_2CO_3 и концентрируют в вакууме, получая маслянистый сырой продукт. Сырой продукт чистят на короткой колонке с силикагелем (элюент: EtOAc /гексан = 1/5), получая чистый Va-ЭЭ (611 мг, 92%) в виде бесцветного масла: ИК (не разбавл.) 3064-2933, 1798, 1682, 1450 cm^{-1} , ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (1.04 (д, J = 5.4 Гц), 1.14 (д, J = 5.4 Гц)) 3H), 1.11-1.17 (м, 3H), 3.23-3.74 (м, 2H), (4.57 (кв, J = 5.4 Гц), 4.76 (кв, J = 5.4 Гц)) 1H), 5.28 (д, J = 6.2 Гц, 1H), (5.43 (д, J = 6.2 Гц), 5.46 (д, J = 6.2 Гц)) 1H), 7.30-7.65 (м, 8H).

Примеры 35-46. Получение 1-алкокси- и 1-арилоксикарбонил-3-(гидроксизащищенных)-4-замещенных-2-азетидинов (Vb)

К раствору 2.2 ммоль 3-(1-этокси)-4-замещенного-2-азетидинона, 5 мг ДМАП, 4.5 ммоль триэтиламина в 20 мл дихлорметана добавляют по каплям при 0 °С 3.3 ммоль алкилхлорформиата, растворенного в 5 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Органический слой промывают несколько раз раствором соли, сушат над Na_2CO_3 и концентрируют. Сырой твердый продукт чистят хроматографически на силикагеле, получая N-защищенный β -лактам.

Пример 35. (3R,4S)-1-Метоксикарбонил-3-(1-этоксиэтокси)-4-фенил-2-азетидинон (Vb-a-ЭЭ)

62%, бледно-желтое масло, $[\alpha]_D^{20} +98.2^\circ$ (с 1.1, CHCl_3) ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ (0.97 (д, J = 5.4 Гц), 1.08 (д, J = 5.4 Гц), 3H), 1.10 (ушир.т, J = 7.3 Гц, 3H), (3.21 (д.кв, J = 9.5, 7.1 Гц), 3.32 (кв, J = 7.1 Гц), 3.64 (д.кв, J = 9.5, 7.1 Гц), 2H), (3.76 (с), 3.77 (с), 3H), (4.48 (кв, J = 5.4 Гц), 4.69 (кв, J = 5.4 Гц), 1H), (5.11 (д, J = 5.9 Гц), 5.14 (д, J = 5.9 Гц), 1H), 5.23 (д, J = 5.9 Гц, 1H), 7.34 (м, 5H), ^{13}C ЯМР (63 МГц, CDCl_3) δ (14.96, 15.07), (19.84, 20.69), 53.59, (60.74, 62.36), (61.14, 61.92), (76.21, 77.21), (99.16, 99.56), (127.73, 128.03, 128.31, 128.36, 128.62, 128.85), (133.41, 133.58), (149.51, 149.57), (165.21, 165.67), ИК (не разб.) 3033, 2979, 2957, 1821, 1738, 1654, 1440, 1336, 1101 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$:

C 61.42, H 6.53, N 4.78. Найдено: C

61.55, H 6.51, N 4.90.

Пример 36.

(3R,4S)-1-Этоксикарбонил-3-(1-этоксиэтокси)-4-фенил-2-азетидинон (Vb-b-ЭЭ)

82%, бесцветное масло, $[\alpha]_D^{20} +100.9^\circ$ (с 1.08, CHCl_3) ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ (0.95 (д, J = 5.4 Гц), 1.06 (д, J = 5.4 Гц), 3H), 1.08 (ушир.т, J = 7.3 Гц, 3H), (1.19 (т, J = 7.1 Гц), 1.20 (т, J = 7.1 Гц), 3H), (3.20 (дкв, J = 9.4, 7.1 Гц), 3.31 (кв, J = 7.1 Гц), 3.32 (кв, J = 7.1 Гц), 3.63 (дкв, J = 9.4, 7.1 Гц), 2H), (4.18 (кв, J = 7.1 Гц), 4.19 (кв, J = 7.1 Гц), 2H), (4.47 (кв, J = 5.4 Гц), 4.67 (кв, J = 5.4 Гц), 1H), (5.09 (д, J = 5.8 Гц), 5.13 (д, J = 5.8 Гц), 1H), 5.21 (д, J = 5.8 Гц, 1H), 7.30 (м, 5H), ^{13}C ЯМР (63 МГц, CDCl_3) δ 14.14, (14.95, 15.07), (19.86, 20.05), (60.76, 62.35), 62.36, (61.14, 61.90), (76.18, 77.20), (99.17, 99.53), (127.73, 128.02, 128.25, 128.30, 128.50, 128.63), (133.59, 133.77), (148.99, 149.05), 165.33, 165.79), ИК (не разбавл.) 2978, 2934, 1814, 1731, 1646, 1540, 1456, 1323, 1175, 1096 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$:
C 62.53, H 6.89, N 4.56. Найдено: C 62.45, H 6.63, N 4.83.

Пример 37.

(3R,4S)-1-н-Бутоксикарбонил-3-(1-этоксиэтокси)-4-фенил-2-азетидинон (Vb-c-ЭЭ)

83%, бесцветное масло, $[\alpha]_D^{20} +70.4^\circ$ (с 1.25, CHCl_3) ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 0.79 (т, J = 7.3 Гц, 3H), (0.94 (д, J = 5.1 Гц), 1.07 (д, J = 5.1 Гц), 3H), 1.07 (т, J = 7.4 Гц, 3H), 1.20 (м, 2H), 1.51 (квинтет, J = 6.7 Гц, 2H), (3.21 (м), 3.30 (кв, J = 7.1 Гц), 3.61 (м), 2H), 4.09 (м, 2H), (4.46 (кв, J = 5.2 Гц), 4.66 (кв, J = 5.2 Гц), 1H), (5.07 (д, J = 5.8 Гц), 5.11 (д, J = 5.2 Гц), 1H), 5.19 (д, J = 5.8 Гц, 1H), 7.28 (м, 5H), ^{13}C ЯМР (63 МГц, CDCl_3) δ 13.50, (14.95, 15.29), 18.71, (19.84, 20.05), 30.42, (60.77, 62.33), (61.25, 62.02), 66.51, (76.24, 77.26), (99.17, 99.52), (127.76, 128.03, 128.22, 128.27, 128.50, 128.60), (133.61, 133.80), (148.96, 149.02), (165.40, 165.85), ИК (не разбавл.) 2961, 2933, 1817, 1732, 1653, 1456, 1394, 1250, 1099 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$:
C 64.46, H 7.51, N 4.18. Найдено: C 64.44, H 7.57, N 4.24.

Пример 38.

(3R,4S)-1-трет-Бутоксикарбонил-3-(1-этоксиэтокси)-4-фенил-2-азетидинон (Vb-d-ЭЭ)

83%, белый твердый продукт, т.пл. 90-91 °С, $[\alpha]_D^{20} +70.4^\circ$ (с 1.25, CHCl_3) ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ (0.96 (д, J = 5.4 Гц), 1.08 (д, J = 5.4 Гц), 3H), (1.09 (т, J = 7.0 Гц), 1.10 (т, J = 7.0 Гц), 3H), (1.36 (с), 1.37 (с), 9H), (3.23 (дкв, J = 9.5, 7.1 Гц), 3.32 (кв, J = 7.1 Гц), 3.65 (дкв, J = 9.5, 7.1 Гц), 2H), (4.48 (кв, J = 5.4 Гц), 4.69 (кв, J = 5.4 Гц), 1H), (5.03 (д, J = 5.8 Гц), 5.07 (д, J = 5.8 Гц), 1H), 5.18 (д, J = 5.8 Гц, 1H), 7.31 (м, 5H), ^{13}C ЯМР (63 МГц, CDCl_3) δ (14.98, 15.08), (19.89, 20.10), 27.84, (60.74, 62.32), (61.28, 62.08),

(75.91, 76.54), (99.10, 99.41), (127.76, 128.07, 128.20, 128.42, 128.85), (133.98, 134.16), 147.56, (165.61, 166.04), ИК (CHCl_3) 3025, 2982, 2932, 1809, 1725, 1601, 1497, 1331, 1256, 1152 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$:
С 64.46, Н 7.51, N 4.18. Найдено: С 64.50, Н 7.41, N 4.17.

Пример 39. (3R, 4S)-3-(1-Этоксизтокси)-1-феноксикарбонил-4-фенил-2-азетидинон (Vb-e-ЭЭ)

79%, белый твердый продукт, т.пл. 50-52 °C, $[\alpha]_D^{20} +64.9^\circ$ (с 0.94, CHCl_3), ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ (1.00 (д, J = 5.3 Гц), 1.11 (м), 3Н), (1.14 (м) 3Н), (3.27 (м), 3.35 (кв, J = 7.1 Гц), 3.70 (м), 2Н), (4.54 (кв, J = 5.3 Гц), 4.74 (кв, J = 5.3 Гц), 1Н), (5.25 (д, J = 5.8 Гц), 5.29 (д, J = 5.8 Гц), 1Н), 5.34 (д, J = 5.8 Гц, 1Н), 7.03-7.39 (м, 10Н), ИК (CHCl_3) 3028, 2981, 2934, 1815, 1744, 1591, 1486, 1327, 1192 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$:
С 67.59, Н 5.96, N 3.94. Найдено: С 67.33, Н 6.06, N 3.75.

Пример 40. (3R,4S)-3-(1-этоксизтокси)-4-фенил-1-фенилметоксикарбонил-2-азетидинон (Vb-f-ЭЭ)

44%, белый твердый продукт, т.пл. 58-60 °C, $[\alpha]_D^{20} +91.4^\circ$ (с 1.16, CHCl_3), ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ (0.97 (д, J = 5.3 Гц), 1.09 (д, J = 5.3 Гц), 3Н), (1.10 (т, J = 7.0 Гц), 1.11 (т, J = 7.0 Гц), 3Н), (3.23 (дкв, J = 9.5, 7.1 Гц), 3.33 (кв, J = 7.1 Гц), 3.66 (дкв, J = 9.5, 7.1 Гц), 2Н), (4.50 (кв, J = 5.4 Гц), 4.70 (кв, J = 5.4 Гц), 1Н), (5.13 (д, J = 5.6 Гц), 5.15 (д, J = 5.6 Гц), 1Н), (5.19 (с), 5.20 (с), 2Н), 5.23 (д, J = 5.6 Гц, 1Н), 7.21 (м, 2Н), 7.26-7.37 (м, 8Н), ^{13}C ЯМР (63 МГц, CDCl_3) δ (14.99, 15.10), (19.90, 20.10), (60.83, 62.41), (61.64, 62.14), 68.01, (76.31, 77.28), (99.19, 99.53), (127.37, 127.86, 128.07, 129.16, 128.36, 128.52, 128.63, 128.85), (133.49, 133.68), 134.89, (148.72, 148.78), (165.37, 165.81), ИК (CHCl_3) 3028, 2981, 2934, 1815, 1733, 1604, 1450, 1380, 1004 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$:
С 68.28, Н 6.28, N 3.79. Найдено: С 68.07, Н 6.43, N 3.72.

Пример 41. (3R,4S)-1-трет-Бутоксикарбонил-4-циклогексил-3-(1-этоксизтокси)-2-азетидинон (Vb-g-ЭЭ)

91%, бесцветное масло, $[\alpha]_D^{20} +62.5^\circ$ (с 1.12, CHCl_3), ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 1.10-1.28 (м, 6Н), 1.15 (т, J = 7.0 Гц, 3Н), (1.27 (д, J = 5.4 Гц), 1.31 (д, J = 5.4 Гц), 3Н), (1.45 (с), 1.46 (с), 9Н), 1.63-1.70 (м, 5Н), (3.43 (дкв, J = 9.2, 7.0 Гц), 3.62 (м), 3.75 (д, J = 7.0 Гц), 3.78 (д, J = 7.0 Гц), 2Н), 3.85 (т, J = 6.1 Гц, 1Н), (4.78 (д, J = 5.4 Гц), 4.88 (м, 1Н), (4.85 (д, J = 6.1 Гц), 4.86 (д, J = 6.1 Гц), 1Н), ^{13}C ЯМР (63 МГц, CDCl_3) δ 15.07, (20.25, 20.37), (26.05, 26.14), 26.26, (27.33, 27.95), (29.05, 29.20), (30.04, 30.23), (37.54, 37.64), (61.19, 62.53), (62.06, 62.32), (75.42, 75.85), 83.06,

100.11, 148.72, (166.70, 166.76), ИК (не разб.) 2980, 2931, 2854, 1807, 1725, 1450, 1370, 1329, 1212, 1118 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_5$: С 63.32, Н 9.15, N 4.10. Найдено: С 63.15, Н 8.97, N 3.96.

Пример 42. (3R,4S)-1-трет-Бутоксикарбонил-3-(1-этоксизтокси)-4-(2-фенилэтинил)-2-азетидинон (Vb-h-ЭЭ)

86%, бесцветный твердый продукт, т.пл. 69-73 °C, ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (1.16 (т, J = 7.1 Гц), 1.18 (т, J = 7.1 Гц), 3Н), (1.25 (д, J = 5.4 Гц), 1.36 (д, J = 5.4 Гц), 3Н), 1.48 (с, 9Н), (3.47 (м), 3.62 (м), 3.80 (м), 2Н), 4.68 (дд, J = 5.8, 8.8 Гц, 1Н), (4.82 (кв, J = 5.4 Гц), 4.91 (кв, J = 5.4 Гц), 1Н), (5.09 (д, J = 5.8 Гц), 5.11 (д, J = 5.8 Гц), 1Н), (6.23 (дд, J = 8.8, 15.8 Гц), 6.25 (дд, J = 8.8, 15.8 Гц), 1Н), (6.72 (д, J = 15.8 Гц), 6.73 (д, J = 15.8 Гц), 1Н), 7.27-7.44 (м, 5Н), ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 14.98, 20.31, 27.98, 60.24, 60.85, 61.46, 62.36, 63.58, 83.38, 99.63, 99.87, 122.45, 122.63, 126.69, 128.20, 128.61, 136.15, 136.34, 136.38, 147.74, 147.79, 165.33, 165.53, ИК (KBr) 3027, 3020, 2984, 2933, 1809, 1723 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: С 66.46, Н 7.53, N 3.88. Найдено: С 66.60, Н 7.50, N 3.87.

Пример 43. (3R, 4S)-1-трет-Бутоксикарбонил-3-(1-этоксизтокси)-4-(изобутил)-2-азетидинон (Vb-i-ЭЭ)

80%, желтое масло, $[\alpha]_D^{20} +77.45^\circ$ (с 0.216, CHCl_3), ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0.89 (д, J = 5.7 Гц, 6Н), 1.41 (т, J = 7.1 Гц, 3Н), (1.25 (д, J = 5.3 Гц), 1.31 (д, J = 5.3 Гц), 3Н), 1.45 (с, 9Н), 1.51-1.67 (м, 3Н), (3.48 (дкв, J = 9.3, 7.1 Гц), 3.55-3.71 (м, 1Н), 3.80 (дкв, J = 9.3, 7.1 Гц), 2Н), 4.08 (кв, J = 6.1 Гц, 1Н), (4.70 (кв, J = 5.3 Гц), 4.90 (кв, J = 5.3 Гц), 1Н), 4.85 (д, J = 6.1 Гц, 1Н), ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 14.95, (20.11, 20.28), (22.42, 22.59), 22.70, (24.89, 25.07), 27.83, (37.03, 37.31), (56.14, 56.38), (61.07, 62.27), (75.65, 75.92), 82.98, 99.91, 148.1, (166.1, 165.9), ИК (не разбав.) 2931, 2960, 2872, (1790, 1807), (1708, 1726), (1454, 1465), 1332, 1256, 1048, 1158, 996, 955, 857, 834, 770 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_5$:
С 60.93, Н 9.27, N 4.44. Найдено: С 61.19, Н 9.41, N 4.37.

Пример 44. (3R, 4S)-1-трет-Бутоксикарбонил-4-циклогексилметил-3-(1-этоксизтокси)-2-азетидинон (Vb-j-ЭЭ)

93%, желтое масло, $[\alpha]_D^{20} +75.64^\circ$ (с 0.78, CHCl_3), ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0.81-1.74 (м, 13Н), 1.19 (т, J = 7.1 Гц, 3Н), 1.48 (с, 9Н), (1.30 (д, J = 5.3 Гц), 1.35 (д, J = 5.3 Гц), 3Н), (3.45 (дкв, J = 9.3, 7.1 Гц), 3.62-3.71 (м), 3.78 (дкв, J = 9.3, 7.1 Гц), 2Н), 4.01 (м, 1Н), (4.81 (кв, J = 5.3 Гц), 4.91 (кв, J = 5.3 Гц), 1Н), (4.86 (д, J = 6.1 Гц), 4.87 (д, J = 6.1 Гц), 1Н), ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 15.03, 20.19, 20.36, 26.10, 26.36, 27.91, (33.17,

33.31), (33.35, 33.49), (34.33, 34.58), (35.39, 35.68), (55.77, 55.99), (61.14, 62.21), (75.74, 75.90), 82.96, (99.86, 99.95), 147.96, 166.13, ИК (не разбавл.) 2978, 2923, 2850, 1719, 1807, 1449, 1336, 1154, cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_5$: С 64.20, Н 9.36, N 3.94. Найдено: С 64.00, Н 9.17, N 4.02.

Примеры 45-50.

Получение

1-(N-монозамещенных-карбамоил)-3-(гидроксизащищенных)-

4-замещенных-2-азетидинов (Vd)

К раствору 0,5 ммоль 3-(1-гидрокси-защищенного)-4-замещенного-2-азетидинона (VI) в 6 мл тетрагидрофурана добавляют по каплям при -78°C 0,6 ммоль н-бутиллития (н-BuLi). Через 5 мин добавляют 1 ммоль изоцианата. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при -78°C и реакцию прерывают добавлением 2 мл охлажденного насыщенного раствора NH_4Cl . Реакционную смесь разбавляют 30 мл диэтилового эфира и органический слой промывают несколько раз раствором соли, сушат над Na_2CO_3 и концентрируют. Сырой твердый продукт чистят хроматографически на силикагеле, получая соответствующий N-карбамоил β -лактам (Vd).

Пример 45.

(3R,4S)-3-(1-Бутокси)-1-фенилкарбамоил-4-фенил-2-азетидинон (Vd-a-ЭЭ)

66%, бледно-желтый твердый продукт, т.пл. $152-155^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} +87.8^\circ$ (с. 9, CHCl_3), ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ (1.07 (д, J = 5.4 Гц), 1.13 (д, J = 5.4 Гц), 3Н), 1.16 (т, J = 7.1 Гц, 3Н), (3.26 (дкв, J = 9.5, 7.1 Гц), 3.37 (кв, J = 7.1 Гц), 3.39 (кв, J = 7.1 Гц), 3.67 (дкв, J = 9.5, 7.1 Гц), 2Н), (4.53 (кв, J = 5.4 Гц), 4.72 (кв, J = 5.4 Гц), 1Н), 5.28 (м, 2Н), (6.59 (ушир.с), 6.60 (ушир.с), 1Н), 7.10-7.55 (м, 10Н), 8.68 (ушир.с) 1Н), ^{13}C ЯМР (63 МГц, CDCl_3) δ (15.04, 15.16), (19.98, 20.11), (60.99, 62.53), 61.80 (76.05, 76.66), (99.34, 99.70), (119.63, 120.69, 124.37, 127.67, 127.95, 128.40, 128.45, 128.67, 128.85, 129.04, 129.12, 130.49), 133.48, (137.03, 137.28), (147.23, 147.29), (168.12, 168.52), ИК (CHC) 3342, 3017, 2982, 2932, 1773, 1719, 1602, 1548, 1445, 1312, 1224, 1210 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: С 67.78, Н 8.26, N 7.90. Найдено: С 67.92, Н 5.98, N 8.17.

Пример 46.

(3R,4S)-1-трет-Бутокси-4-фенил-3-(1,1,1-трихлорэтоксикарбонил)-2-азетидинон (Vb-a-Трок)

Белый твердый продукт, т.пл.

$122-124^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} +28^\circ$ (с 0.5, CHCl_3), ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 1.39 (с, 9Н), 4.43 (д, J = 11.7 Гц, 1Н), 4.55 (д, J = 11.7 Гц, 1Н), 5.28 (д, J = 5.5 Гц, 1Н), 5.76 (д, J = 5.5 Гц, 1Н), 7.30 (м, 5Н), ^{13}C ЯМР (63 МГц, CDCl_3) δ 27.81, 60.80, 77.03, 78.76, 84.40, 127.73, 128.58, 129.09, 131.55, 147.71, 152.17, 160.34, ИК (CHCl_3) 3016, 2976, 1819, 1771, 1732, 1683, 1244 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_6$:

С 46.54, Н 4.14, N 3.19. Найдено: С 46.33, Н 4.34, N 3.33.

Пример 47.

(3R,4S)-3-Ацетил-1-трет-бутоксикарбонил-4-фенил-2-азетидинон (Vb-a-АЦ)

Белый твердый продукт, т.пл. $63-64^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} +32.1^\circ$ (с 0.81, CHCl_3), ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 1.37 (с, 9Н), 1.65 (с, 3Н), 5.22 (д, J = 5.5 Гц, 1Н), 5.83 (д, J = 5.5 Гц, 1Н), 7.23-7.33 (м, 5Н), ^{13}C ЯМР (63 МГц, CDCl_3) δ 19.71, 27.81, 60.84, 75.94, 84.07, 127.43, 128.31, 128.67, 132.44, 147.25, 162.39, 168.83, ИК (CHCl_3) 3026, 2984, 1815, 1752, 1731, 1497, 1371, 1286, 1224, $1152, 1024\text{ cm}^{-1}$.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_6\text{H}_{19}\text{NO}_5$:

С 62.94, Н 6.27, N 4.59. Найдено: С 63.17, Н 6.14, N 4.52.

Пример 48.

(3R,4S)-1-трет-Бутилкарбамоил-3-(1-этоксиэтокси)-4-фенил-2-азетидинон (Vb-b-ЭЭ)

74%, бледно-желтое вязкое масло,

$[\alpha]_D^{20} +144.3^\circ$ (с 7, CHCl_3), ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ (0.96 (д, J = 5.3 Гц), 1.05 (д, J = 5.3 Гц), 3Н), 1.10 (т, J = 7.1 Гц, 3Н), (1.33 (с), 1.34 (с), 9Н), (3.21 (дкв, J = 9.3, 7.0 Гц), 3.30 (кв, J = 7.0 Гц), 3.33 (кв, J = 7.1 Гц), 3.62 (дкв, J = 9.1, 7.0 Гц), 2Н), (4.46 (кв, J = 5.4 Гц), 4.66 (кв, J = 5.4 Гц), 1Н), 5.10-5.19 (м, 2Н), (6.59 (ушир.с), 6.60 (ушир.с), 1Н), 7.23-7.36 (м, 5Н), ^{13}C ЯМР (63 МГц, CDCl_3) δ (14.86, 14.99), (19.75, 19.95), (28.81, 29.30), (60.62, 61.20), (60.80, 62.29), (75.57, 76.76), (98.91, 99.34), (127.07, 127.40, 127.70, 128.17, 128.29, 128.53), (133.71, 133.86), (148.54, 148.59), (167.67, 168.13), ИК (CHCl_3) 3362, 3035, 2977, 2932, 1767, 1710, 1605, 1537, 1457, 1366, 1320, 1282, $1217, 110\text{ cm}^{-1}$.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$:

С 64.65, Н 7.84, N 8.38. Найдено: С 64.46, Н 7.75, N 8.39.

Пример 49.

(3R,4S)-1-Бензилкарбамоил-3-(1-этоксиэтокси)-4-фенил-2-азетидинон (Vb-c-ЭЭ)

50%, бледно-желтое вязкое масло,

$[\alpha]_D^{20} +66.2^\circ$ (с 8, CHCl_3), ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ (0.99 (д, J = 5.5 Гц), 1.08 (д, J = 5.5 Гц), 3Н), 1.12 (м, 3Н), (3.16-3.40 (м), 3.63 (м), 2Н), (4.35-4.55 (м), 4.69 (кв, J = 5.5 Гц), 3Н), 5.21 (м, 2Н), (7.03 (ушир.с), 7.05 (ушир.с), 1Н), 7.32 (м, 10Н), ^{13}C ЯМР (63 МГц, CDCl_3) δ (15.01, 15.14), (19.90, 20.11), 43.83, (60.66, 62.44), (60.75, 61.54), (75.93, 77.04), (99.16, 99.56), (127.25, 127.64, 127.69, 128.17, 127.93, 128.35, 128.55, 128.64, 128.74), (133.59, 133.76), 137.80, 150.02, (167.73, 168.19), ИК (CHCl_3) 3379, 3090, 3033, 2980, 2930, 1773, 1707, 1604, 1536, 1455, 1319, 1270, 908 cm^{-1} .

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$:

С 68.46, Н 6.57, N 7.60. Найдено: С

68.30, H 6.66, N 7.51.

Пример 50. (3R, 4S)-3-(1-Этоксизтокси)-1-этилкарбамоил-4-фенил-2-азетидинон (Vo-d-ЭЭ)

63%, бледно-желтое масло, $[\alpha]_D^{20} +96.7^\circ$ (с, 9, CHCl_3), ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ (0.96 (д, J = 5.3 Гц), 1.04 (д, J = 5.3 Гц), 3Н), 1.05-1.18 (м, 3Н), (3.13-3.39 (м), 3.59 (м), 4Н), (4.45 (кв, J = 5.3 Гц), 4.65 (кв, J = 5.3 Гц), 1Н), 5.16 (м, 2Н), (6.60 (ушир.с), 6.62 (ушир.с), 1Н), 7.27 (м, 5Н), ^{13}C ЯМР (63 МГц, CDCl_3) δ 14.98, (19.84, 29.93), 34.79, (60.56, 61.35), (60.72, 62.35), (75.91, 77.03), (99.14, 99.54), (127.28, 127.55, 127.85, 128.27, 128.40), (133.74, 133.89), (149.87, 149.93), (167.62, 168.07), ИК (CHCl_3) 3378, 3035, 2980, 2934, 1774, 1704, 1537, 1455, 1321, 1271, 1112, 1025 cm^{-1} .

Примеры 51-52.

Получение 1-(N,

N-дизамещенных-карбамоил)-3-(гидроксизамещенных)-4-замещенных-2-азетидинонов (Vd)

Описан типичный способ получения (3R,4S)-(-)-1-морфолинкарбонил-3-(1-этоксизтокси)-4-фенил-2-азетидинона (Vc-b). К раствору 30 мг (0.13 ммоль)

3-(1-этоксизтокси)-4-фенил-2-азетидинона VIa-ЭЭ в 2 мл CH_2Cl_2 добавляют 2 мг ДМАП и 0.05 мл триэтиламина при комнатной температуре. Спустя 5 мин добавляют 22.9 мг (0.15 ммоль) морфолинкарбонилхлорида. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют 20 мл CH_2Cl_2 и органический слой промывают дважды раствором соли, сушат над Na_2CO_3 и концентрируют. Сырой твердый продукт чистят хроматографией на силикагеле, получая чистый VC-b: 87%, бледно-желтое масло, ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ (0.90 (д, J = 5.3 Гц), 1.01 (д, J = 5.3 Гц), 3Н), (1.04 (т, J = 7.1 Гц), 1.18 (т, J = 7.1 Гц), 3Н), 3.20 (м, 4Н), (3.28 (м), 3.53 (м), 3.67 (м)), 2Н), 3.60 (м, 4Н), (4.41 (кв, J = 5.3 Гц), 4.63 (кв, J = 5.3 Гц), (1Н), (5.07 (д, J = 5.8 Гц), 5.08 (д, J = 5.8 Гц), (1Н), (5.29 (д, J = 5.8 Гц), 5.32 (д, J = 5.8 Гц)), 1Н), 7.23-7.27 (м, 5Н).

Пример 52.

(3R,4S)-(-)-1-(N,N-Диметилкарбамоил)-3-(1-этоксизтокси)-4-фенил-2-азетидинон (Vc-a)

55%, бесцветная жидкость, ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ (0.98 (д, J = 5.4 Гц), 1.10 (д, J = 5.4 Гц), (3Н), (1.12 (т, J = 7.1 Гц), 1.13 (т, J = 7.1 Гц), 3Н), 3.16 (ушир.с, 6Н), (3.37 (м), 3.67 (м)), (2Н), (4.47 (кв, J = 5.4 Гц), 4.71 (кв, J = 5.4 Гц)), (1Н), (5.11 (д, J = 5.7 Гц), 5.12 (д, J = 5.7 Гц), (1Н), (5.34 (т, J = 5.7 Гц), (1Н), 7.34 (м, 5Н).

Примеры 53-56, приведенные ниже, представляют способы получения баккатинов (III) и (IV) с применением 14-ОН-ДАБ, природного соединения, являющегося коммерчески доступным.

Данные идентификации баккатинов (IIIa), (IIIb), (III-B) и (IVa) приведены в следующих далее примерах.

Пример 53. Получение 7,10-диТрок-14-гидрокси-10-деацетилбаккатинон - III-1,14-карбоната (IIIa)

14-Гидрокси-10-деацетилбаккатинон III (14-ОН-ДАБ) (910 мг, 1.63 ммоль) растворяют в 18 мл безводного пиридина. Раствор нагревают до 80°C и добавляют 1 мл трихлорэтилхлорформиата. После перемешивания в течение 5 мин добавляют еще 0.4 мл трихлорэтилхлорформиата и смесь перемешивают 30 сек (общее количество трихлорэтилхлорформиата: 1.4 мл, 2.15 г, 9.71 ммоль, приблизительно 6 эквивалентов). Реакционный сосуд вынимают из масляной бани и реакционную смесь контролируют тонкослойной хроматографией (ТСХ) на предмет завершения реакции. Затем для удаления избытка хлорформиата добавляют несколько капель метанола и кусочек льда. Реакционную смесь экстрагируют CHCl_3 и экстракт промывают 0.1 н соляной кислотой и насыщенным раствором соли. Затем сушат над безводным MgSO_4 и удаляют растворитель, остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле, используя EtOAc (гексан (1:1) в качестве элюента, и получают 1.16 г (75%) IIIa в виде белого твердого продукта. Данные идентификации IIIa показаны ниже: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.20 (с, 3Н, H17), 1.28 (с, 3Н, H16), 1.88 (с, 3Н, H19), 2.08 (с, 1Н, H6b), 2.18 (с, 3Н, H18), 2.33 (с, 3Н, 4-ОAc), 2.63 (м, 1Н, H6a), 3.75 (ушир.с, 1Н, H14), 3.82 (д, J = 7.1 Гц, 1Н, H3), 4.20 (д, J = 8.4 Гц, 1Н, H20b), 4.34 (д, J = (д, J = 8.4 Гц, 1Н, H20a), 4.61 (д, J = 11.8 Гц, 1Н, Трок), 4.79 (с, 2Н, Трок), 4.91 (д, J = 11.8 Гц, 1Н, Трок), 4.97 (ушир.с, 1Н, H5), 5.01 (ушир.с, 1Н, OH), 5.01 (ушир.с, 1Н, H13), 5.59 (дд, J = 7.2, 10.6 Гц, 1Н, H7), 6.10 (д, J = 7.1 Гц, 1Н, H2), 6.25 (с, 1Н, H10), 7.50 (м, 2Н), 7.65 (м, 1Н), 8.03 (д, 2Н), ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 10.80, 15.22, 21.56, 22.21, 25.63, 33.05, 41.28, 46.71, 56.44, 68.93, 71.79, 75.78, 76.00, 76.54, 77.56, 79.03, 79.91, 83.49, 84.09, 88.25, 94.10, 127.87, 129.01, 129.86, 130.92, 134.38, 144.81, 152.76, 153.12, 153.18, 164.73, 170.64, 199.97.

Пример 54.

Получение 14-Ацетил-7,10-ДиТрок-14-гидрокси ДАБ (IIIb)

К раствору 594 мг (0.654 ммоль) 7,10-диТрок-14-гидрокси-10-деацетилбаккатинон III (IIIa) в 30 мл пиридина добавляют при -10°C 230 мл (3.27 ммоль, 5 эквивал.) ацетилхлорида. Реакционную смесь перемешивают при -10°C 24 ч. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc и промывают 0,1 н соляной кислотой и раствором соли. Экстракт сушат над безводным MgSO_4 и концентрируют в вакууме, получая сырой продукт. Сырой продукт чистят "флэш" хроматографией на колонке с силикагелем, используя EtOAc (гексан (1:1) в качестве элюента, и получают 402 мг (65%) III в качестве белого твердого продукта с приведенными ниже характеристиками. Т.пл.

$225-226^\circ\text{C}$, ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.10 (с, 3Н), 1.21 (с, 3Н), 1.88 (с, 3Н), 2.02 (с, 3Н), 2.05 (м, 1Н, H6b), 2.19 (с, 3Н), 2.38 (с, 3Н), 2.64 (м, 1Н, H6a), 2.74 (с, 1Н, OH), 3.19 (ушир.с, 1Н, OH), 3.98 (д, J = 7.3 Гц, 1Н, H3), 4.23 (д, J = 8.4 Гц, 1Н, H20a), 4.30 (д, J = 8.4 Гц, 1Н, H20b), 4.61 (д, J = 11.8 Гц, 1Н, Трок), 4.72 (м, 1Н, H13), 4.77 (д, J = 7.1 Гц, 1Н, Трок), 4.91 (д, J = 11.8 Гц, 1Н, Трок), 4.98 (м, 1Н, H5), 5.39 (д, J

= 5.4 Гц, 1H, H14), 5.62 (дд, J = 7.1, 10.5 Гц, 1H, H7), 5.84 (д, J = 7.3 Гц, 1H, H2), 6.30 (с, 1H, H10), 7.44-7.62 (м, 3H), 8.03-8.06 (м, 2H).

Элементный анализ: рассчитано для $C_{37}H_{40}Cl_6O_{16}$: С 46.61, Н 4.23. Найдено: С 46.80, Н 4.39.

Пример 55. Получение 14-гидрокси-2-циклогексанкарбонил-2-дебенз оил- 10-деацетилбаккатина III (III-B)

Суспензию 14-гидрокси-10-деацетилбаккатина III (500 мг, 0.899 ммоль) и 5% Rh-C катализатора (50 мг) в MeOH (8 мл) и EtOAc (2 мл) гидрируют при 50°C и 900 psi (900 фунт/кв.дюйм = 63.25 кг/см²) водорода 36 ч, после этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выпускают газообразный водород, фильтруют катализатор, и растворители упаривают в вакууме, получая сырой продукт. Сырой продукт чистят колоночной хроматографией на силикагеле, используя EtOAc гексан (1:1) в качестве элюента и получают 498 мг (98%) III-B в виде белого твердого продукта, обладающего приведенными ниже характеристиками: ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0.88 (с, 6H), 1.46 (с, 3H), 1.86 (с, 3H), 2.14 (с, 3H), 1.12-2.24 (м, 13H), 3.59 (м, 2H), 3.93 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 3.99 (д, J = 7.0 Гц, 1H), 4.25 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 4.36 (м, 1H), 4.39 (с, 1H), 4.76 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 4.88 (ушир.д., J = 9.1 Гц, 1H), 4.96 (д, J = 7.1 Гц, 1H), 5.08 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 5.29 (д, J = 7.1 Гц, 1H), 5.45 (д, J = 5.2 Гц, 1H), 6.64 (д, J = 6.3 Гц, 1H), ¹³C ЯМР (DMSO-d₆) δ 9.36, 14.51, 21.14, 22.05, 24.82, 25.04, 25.23, 26.40, 28.11, 28.44, 36.41, 42.04, 42.56, 45.78, 57.17, 70.70, 72.21, 73.22, 74.08, 74.54, 75.05, 75.39, 79.80, 83.58, 135.15, 139.11, 169.52, 174.62, 209.87.

Пример 56. Получение 7,10-ДиТрок-14-гидрокси-10-деацетилбаккати на III (IVa)

14-Гидрокси-10-деацетилбаккатин III (14-ОН-ДАБ) (900 мг, 1.61 ммоль) растворяют в 18 мл безводного пиридина. Раствор нагревают до 80°C и добавляют 0.92 мл (1.42 г, 6.44 ммоль, 4 эквивалента) трихлорэтилхлорформиата. После перемешивания в течение 5 мин реакционный сосуд вынимают из масляной бани и реакционную смесь подвергают тонкослойной хроматографии (ТСХ) на предмет завершения реакции. Затем добавляют несколько капель метанола и кусочек льда для удаления избытка хлорформиата. Реакционную смесь экстрагируют CHCl₃ и экстракт промывают 0.1 н соляной кислотой и насыщенным раствором соли. После высушивания над безводным MgSO₄ и удаления растворителя остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексан (1:1) в качестве элюента, и получают 808 мг (55%) IVa в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1.10 (с, 3H, H17), 1.18 (с, 3H, H16), 1.83 (с, 3H, H19), 2.02 (м, 1H, H6b), 2.14 (с, 3H, H18), 2.30 (с, 3H, 4-OAc), 2.61 (м, 1H, H6a), 3.22 (м, 1H, OH), 3.61 (с, 1H, OH), 3.66 (м, 1H, OH), 3.89 (д, J = 7.1 Гц, H3), 4.01 (м, 1H, H14), 4.18 (д, J = 8.4 Гц, 1H, H20b), 4.28 (д, J = 8.4 Гц, 1H, H20a), 4.60 (д, J = 11.9 Гц, 1H, Трок), 4.73 (м,

1H, H13), 4.77 (с, 2H, Трок), 4.83 (д, J = 11.9 Гц, 1H, Трок), 4.95 (м, 1H, H5), 5.57 (дд, J = 7.1, 10.6, Гц, 1H, H7), 5.79 (д, J = 7.1 Гц, 1H, H2), 6.24 (с, 1H, H10), 7.40-7.60 (м, 3H), 8.02 (ушир.д, 2H).

5 Примеры 57-62 описывают синтеза таксанов настоящего изобретения сочетанием β- лактамов (V) с баккатинами (III) и (IV), полученными в предыдущих примерах. Реакции сочетания проходят в присутствии основания, как показано в схемах 3 и 4. В примере 57 гидроксильные группы при C7 и C10 защищены, тогда как снятие защиты выполняют в примере 58. В примере 59 в синтезах таксанов 1b и 1c имеют место как присоединение, так и снятие защиты.

15 Примеры 57-62. Синтезы 7,10-диТрок-10-деацетил-14-гидрокси-Таксол-1,14-карбоната (1a-диТрок)

20 К раствору баккатина IIIa (86,9 мг, 0,093 ммоль) и N-бензоил- β лактама Va-a-ЭЭ (47,3 мг, 0,14 ммоль) в 3,0 мл ТГФ добавляют натрий гексаметил дисилазид (NaHMDS) 0,13 мл (1,2 экв., 0,85 М раствор в ТГФ) при -40°C за период 30 мин. ТСХ анализ реакционной смеси показал, что к этому времени баккатин IIIa расходуется полностью.

25 Реакцию прерывают добавлением 10 мл охлажденного насыщенного раствора NH₄Cl. Реакционную смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (10 мл x 3), затем дихлорметаном (10 мл) и объединенные экстракты промывают раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют, получая сырой продукт. Сырой продукт чистят колоночной хроматографией, используя EtOAc/гексан (1/2) в качестве элюента, получают 95,9 мг

35 2'-ЭЭ-7,10-диТрок-10-диацетил-14-гидрокси-Таксол-1,14-карбоната в виде белого твердого продукта. Это соединение обрабатывают 0,5 н соляной кислотой в ТГФ при комнатной температуре за 1 ч. Реакционную смесь сушат и чистят хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексан (2/3) в качестве элюента, получая 65,5 мг (75% общий выход) таксана 1a-диТрок в виде белого твердого продукта, имеющего приведенные ниже характеристики:

45 т.пл. 178-180°C, [α]_D²⁰ -5.9° (с 0.85, CHCl₃), ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1.30 (с, 6H, H16, H17), 1.89 (с, 3H, H19), 1.92 (с, 3H, H18), 2.08 (м, 1H, H6b), 2.56 (с, 3H, 4-OAc), 2.62 (м, 1H, H6a), 3.81 (д, J = 7.4 Гц, 1H, H3), 4.09 (ушир. с, 1H, 2'-ОН), 4.24 (д, J = 8.5 Гц, 1H, H20b), 4.31 (д, J = 8.5 Гц, 1H, H20a), 4.60 (д, J = 11.9 Гц, 1H, Трок), 4.76 (с, 2H, Трок), 4.87-4.94 (м, 4H, Трок, H5, H2', H14), 5.55 (дд, J = 7.1, 10.5 Гц, 1H, H7), 5.93 (дд, J = 2.8, 8.9 Гц, 1H, H3'), 6.11 (д, J = 7.4 Гц, 1H, H2), 6.19 (с, 1H, H10), 6.47 (д, J = 6.2 Гц, 1H, H13), 7.21 (д, J = 8.9 Гц, 1H, NH), 7.31-7.64 (м, 11H), 7.75 (д, J = 7.4 Гц, 2H), 8.12 (д, J = 7.4 Гц, 2H), ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 10.93, 14.63, 22.39, 22.51, 25.39, 33.07, 41.64, 46.39, 54.92, 56.47, 68.88, 73.87, 74.42, 75.78, 75.88, 77.22, 77.45, 78.29, 79.61, 80.17, 83.59, 88.01, 94.02, 94.07, 126.80, 127.31, 127.73, 128.34, 128.64, 129.07 (2), 130.16, 132.04, 132.46, 133.44, 134.35, 137.53, 139.71, 151.63, 153.06, 153.15, 164.79, 167.69, 171.37, 172.03, 199.33, ИК (CHCl₃) 3038, 2951, 1820, 1761, 1737, 1667, 1479, 1379,

1250, 1220.

Элементный анализ: рассчитано для $C_{52}H_{49}NCl_6O_{19}$: С 51.85, Н 4.10, N 1.16. Найдено: С 51.67, Н 3.86, N 1.13.

Пример 58. Синтез 10-деацетил-14-гидрокси-Таксол-1,14-карбоната (1a)

Таксан 1a-диТрок (100 мг) обрабатывают Zn-пылью (200 мг) в уксусной кислоте при 40 °С в течение нескольких часов. Реакционную смесь фильтруют через стеклянный фильтр и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток повторно растворяют в CH_2Cl_2 и Zn-соль удаляют фильтрацией, получая сырой продукт. Сырой продукт перекристаллизируют используя EtOAc/гексан (3: 1), что дает чистый таксан 1a (48 мг, 72%) в виде белого порошка: 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.21 (с, 3H), 1.27 (с, 3H), 1.78 (с, 3H), 1.85 (м, 1H, H6b), 2.04 (с, 3H), 2.54 (с, 3H, 4-OAc), 2.56 (м, 1H, H6a), 3.80 (д, J = 7.6 Гц, 1H, H3), 3.93 (д, J = 4.4 Гц, 1H, 2'-OH), 4.28 (м, 4H, H20, H7, OH), 4.88 (м, 3H, H5, H14, H2'), 5.16 (с, 1H, H10), 5.93 (м, 1H, H3'), 6.07 (д, J = 7.6 Гц, 1H, H2), 6.44 (д, J = 5.8 Гц, 1H, H13), 7.23-7.60 (м, 12H), 7.73 (ушир.д, 2H), 8.14 (ушир.д, 2H), ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 10.10, 14.22, 14.39, 21.11, 22.17, 22.61, 25.57, 36.67, 41.62, 45.97, 54.71, 57.86, 60.47, 69.43, 71.63, 73.82, 73.99, 74.66, 76.18, 77.27, 79.76, 80.43, 84.13, 88.37, 126.79, 127.40, 127.91, 128.28, 128.59, 129.07, 130.22, 131.98, 133.56, 134.25, 135.76, 136.22, 137.67, 151.89, 165.02, 167.67, 171.09, 172.06, 209.76.

Пример 59. Синтез 13-[(2R,3S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-амино-2-гидрокси-3-фенилпропаноил]-10-деацетил-14-гидроксикактин-III-1,14-карбоната (1b)

К раствору баккатина IIIa (100 мг, 0.107 ммоль) и N-трет-BOC- β - лактама Vb-d-ЭЭ (52 мг, 0.155 ммоль) в 3,0 мл ТГФ, добавляют NaHMDS 0.12 мл (1,1 экв. , 1,0 М раствор в ТГФ) при -30°C за период 10 мин. ТСХ анализ реакционной смеси показывает, что баккатин IIIa полностью израсходован. Чтобы прервать реакцию, реакционную смесь выливают в 100 мл стакан, содержащий 10 мл охлажденного насыщенного раствора NH_4Cl . Реакционную смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (10 мл x 3), затем дихлорметаном (10 мл), и объединенные экстракты промывают раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют, получая легкий желтый твердый продукт (170 мл). Сырой продукт чистят колоночной хроматографией на силикагеле, используя EtOAc (гексан 1/1/) в качестве элюента, получают таксан

13-[(2R,3S)-3-(трет-бутоксикарбонил)амино-2-ЭЭО-3-фенилпропаноил-10-диацетил-14-гидроксикактин-III-1,14-карбонат (1с-ЭЭ) (118 мг, 88%) в виде белого твердого продукта. Продукт непосредственно используют для следующей стадии, чтобы удалить ЭЭ и Трок защитные группы все сразу.

Сырой таксан 1с-ЭЭ (157 мг) обрабатывают Zn пылью (480 мг) и 2 мл ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре в течение 8 часов, затем температуру поднимают до 50°C за 4 часа.

Раствор фильтруют и фильтрат выливают в охлажденный льдом насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Раствор экстрагируют дихлорметаном (20 мл), экстракт сушат над безводным $MgSO_4$ и концентрируют, получая белый твердый продукт, который затем чистят колоночной хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексан (2/1) в качестве элюента, получая таксан 1с (63 мг, 70% общий выход из баккатина IIIa), имеющий приведенные ниже характеристики: Т.пл. 190°C (разл.):

$[\alpha]_D^{20}$ -22.83°(с, 0.193, $CHCl_3$), 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1.36 (с, 9H, трет-BOC), 1.77 (с, 3H, H19), 1.82 (м, 1H, H6b), 1.87 (с, 3H, H18), 2.43 (ушир.с, 3H, 4-OAc), 2.55 (м, 1H, H6a), 3.69 (ушир.с, 1H, OH), 3.80 (д, J = 7.5 Гц, H3), 4.20-4.30 (м, 3H, H20, H5), 4.69 (с, 1H, OH), 4.75 (д, J = 6.7 Гц, H14), 4.92 (д, J = 8.5 Гц, 1H, H7), 5.19 (с, 1H, H10), 5.30 (м, 1H, H3'), 5.62 (д, J = 8.6 Гц, 1H, H2), 6.01 (д, J = 7.5 Гц, 1H, H2), 6.45 (д, J = 5.9 Гц, 1H, H13), 7.51-7.64 (м, 8H), 8.02 (д, J = 7.3 Гц), ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 9.97, 14.37, 21.98, 22.52, 25.69, 28.34, 29.68, 36.74, 41.67, 45.94, 57.91, 69.36, 71.65, 74.09, 74.31, 74.82, 76.09, 79.64, 80.58, 83.98, 88.09, 126.61, 128.13, 128.96, 129.93, 134.18, 135.82, 136.52, 138.00, 151.87, 155.70, 164.78, 170.64, 171.89, 209.69, ИК (не разбавл.) 3403, 2931, 1817 (амид), 1734, 1715, 1703, 1242, 1085.

Элементный анализ, рассчитано для $C_{44}H_{51}NO_{16}$: С 62.18, Н 6.05, N 1.65. Найдено: С 61.91, Н 6.33, N 1.61.

Пример 60. Синтез [14-(2R,3S)-3-(N-Бензоил)амино-2-гидрокси-3-фенилпропаноил]-10-деацетил-14-гидроксикактин III (IIa)

К раствору баккатина IVa (79,6 мг, 0.09 ммоль) и N-бензоил- β - лактама Va-a-ЭЭ (45,8 мг, 0.14 ммоль) в 3,0 мл ТГФ, добавляют NaHMDS 0.13 мл (1,2 экв. , 0,85 М раствор в ТГФ) при -40°C за период времени 30 мин. ТСХ анализ реакционной смеси показывает, что баккатин при этом расходуется полностью. Реакцию прерывают, смешивая с 10 мл охлажденного насыщенного раствора NH_4Cl . реакционную смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (10 мл x 3), затем дихлорметаном (10 мл), и объединенные экстракты промывают раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют, получая сырой продукт. Сырой продукт чистят колоночной хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексан (1:3) в качестве элюента и получают 90,2 мг (82%) 14-[(2R,3S)-3-(N-Бензоил)амино-2-ЭЭО-3-фенилпропаноил]-10-деацетил-14-гидроксикактин III (IIa-ЭЭ) в виде белого твердого продукта. Этот защищенный таксан IIa-ЭЭ обрабатывают Zn в уксусной кислоте при 60°C в течение 9 ч. Реакционную смесь фильтруют через стеклянный фильтр и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток повторно растворяют в CH_2Cl_2 и Zn-соль удаляют фильтрацией, получая сырой продукт. Этот сырой продукт чистят колоночной хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексан (3:1) в качестве элюента,

получают 33,7 мг (75%) таксана IIa в виде белого порошка, обладающего приведенными ниже характеристиками: т.пл. 198-202°C.

$[\alpha]_D^{20}$ -13.2 (с 0.38, MeOH), ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.17 (с, 3H), 1.20 (с, 3H), 1.74 (с, 3H, H19), 1.84 (м, 1H, H6), 2.14 (с, 3H, H18), 2.17 (с, 3H, 4-OAc), 2.60 (м, 1H, H6), 3.07 (ушир.с, 1H, 2'-OH), 4.03 (д, J = 6.6 Гц, 1H, H3), 4.14 (д, J = 8.4 Гц, 1H, H20), 4.27 (м, 3H, H20, H7, 10-OH), 4.55 (м, 1H, H2'), 4.99 (ушир.с, 1H, H5), 5.07 (м, 1H, H13), 5.17 (д, J = 5.8 Гц, 1H), 5.34 (с, 1H, H10), 5.65 (д, J = 5.7 Гц, 1H, H14), 5.83 (ушир. д, 2H, H2, H3'), 6.91 (д, J = 9.4 Гц, 1H, NH), 7.36-7.59 (м, 11H), 7.77 (ушир. д, 2H), 8.15 (ушир.д, 2H), ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 9.53, 15.32, 20.66 22.08, 26.03, 29.69, 37.06, 42.85, 46.50, 54.68, 58.00, 71.63, 72.06, 73.60, 75.03, 76.60, 77.12, 78.82, 80.31, 83.98, 127.10, 127.24, 128.25, 128.42, 128.84, 129.04, 130.62, 132.51, 133.59, 135.04, 137.89, 140.68, 166.49, 168.13, 170.86, 172.12, 211.58, ИК (CHCl_3)л 3632, 3434, 3026, 3016, 2943, 2838, 1724, 1648.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{45}\text{H}_{49}\text{NO}_{14}$:

C 65.29, H 5.97, N 1.69. Найдено: C 65.15, H 6.01, N 1.79.

Данный пример включает стадию снятия защиты для получения таксана (IIa) в виде схемы 4.

Пример 61. Синтез 7,10-диТрок-14-[(2R,3S)-3-(трет-бутоксикарбонил)амино-2-гидрокси-3-фенилпропаноил]-10-деацетил-14-гидроксикаккатиин III (IIb-диТрок)

К раствору 50 мг (0,055 ммоль) баккатины IVa в 10 мл ТГФ добавляют при -40°C за 10 мин 0,06 мл (0,06 ммоль) NaHMDS. Раствор 25 мг (0,083 ммоль) N-трет-BOC- β -лактам Vb-d-ЭЭ в ТГФ добавляют при -40°C и перемешивают 1 ч. Реакцию прерывают добавлением насыщенного NH_4Cl при -40°C. Органический слой отделяют в водный слой экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат над безводным N_2CO_3 и концентрируют в вакууме. Сырой продукт чистят колоночной хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексан (1,3) в качестве элюента, и получают 54,2 мг (82%) 7,10-диТрок-14-

[(2R,3S)-3-(трет-бутоксикарбонил)амино-2-ЭЭ O-3-фенилпропаноил] -

10-деацетил-14-гидроксикаккатиин III (IIb-диТрок-EE) в виде белого твердого продукта. Этот защищенный таксан IIb-диТрок-ЭЭ обрабатывают 0,5 н HCl при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь сушат над безводным Na_2CO_3 и чистят колоночной хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексан (1:3) в качестве элюента, и получают 40,0 мг (81%) таксана IIb-диТрок в виде белого порошка: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.19 (с, 3H, H17), 1.24 (с, 3H, H16), 1.45 (с, 9H), 1.85 (с, 3H), 2.03 (м, 1H, H6b), 2.24 (с, 3H, H18), 2.37 (с, 3H, 4-OAc), 2.65 (м, 1H, H6a), 3.01 (д, J = 5.7 Гц, 1H, OH), 4.01 (д, J = 6.8 Гц, 1H, H3), 4.15 (д, J = 8.4 Гц, 1H, H20), 4.32 (д, J = 8.4 Гц, 1H, H20), 4.36 (д, J = 5.6 Гц,

1H, NH), 4.62 (д, J = 11.8 Гц, 1H), 4.79 (с, 2H), 4.92 (д, J = 11.8 Гц, 1H), 4.95-5.02 (м, 3H, H2', H5, OH), 5.18 (д, J = 9.5 Гц, 1H, H13), 5.34 (д, J = 9.5 Гц, 1H, H14), 5.63 (дд, J = 7.2, 10.5 Гц, 1H, H7), 5.71 (д, J = 5.1 Гц, 1H, H3'), 5.84 (д, J = 6.8 Гц, 1H, H2), 6.34 (с, 1H, H10), 7.29-7.60 (м, 8H), 8.12 (ушир.д, 2H), ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 15.33, 22.25, 28.11, 28.17, 28.30, 28.45, 28.50, 33.26, 42.85, 46.82, 55.98, 56.51, 71.88, 73.05, 73.60, 76.22, 76.57, 77.61, 77.67, 77.88, 79.65, 80.01, 81.31, 83.54, 83.60, 94.21, 126.97, 128.29, 128.37, 128.74, 128.92, 130.48, 131.21, 133.67, 138.55, 144.71, 153.07, 153.22, 156.23, 166.22, 171.04, 171.97, 200.88.

Данный пример показывает только сочетание баккатины (IVa) с β - лактамами (Vb-d), защищенными ЭЭ, приводящее к получению защищенного таксана, как показано в схеме 4. В этом примере был получен IIb-диТрок.

Пример 62. Синтез 4-[(2R,3S)-3-(трет-бутоксикарбонил)амино-2-гидрокси-3-фенилпропаноил]-10-деацетил-14-гидроксикаккатиин III (IIb)

К раствору 108 мг (0,09 ммоль) IIb-диТрок в 2 мл уксусной кислоты и 3 мл MeOH, добавляют при комнатной температуре 240 мг Zn (активированного). Температуру увеличивают до 60°C и смесь перемешивают 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через стеклянный фильтр и фильтрат конденсируют в вакууме. Остаток растворяют в CH_2Cl_2 , цинковую соль удаляют фильтрацией, получая 116 мг сырого продукта. Этот сырой продукт чистят колоночной хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексан (4: 1) в качестве элюента, получают 48,8 мг (70%) таксана IIb в виде белого порошка: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.15 (с, 3H), 1.16 (с, 3H), 1.45 (с, 9H), 1.73 (с, 3H), 1.81 (м, 1H, H6b), 2.13 (с, 3H), 2.36 (с, 3H), 2.60 (м, 1H, H6a), 3.03 (д, J = 5.7 Гц, 1H, OH), 4.02 (д, J = 6.9 Гц, 1H, H3), 4.17 (д, J = 8.5 Гц, 1H, H20), 4.25-4.34 (м, 4H, H20, H7), 4.83 (д, J = 6.0 Гц, 1H), 4.99 (м, 2H, H2', H5), 5.18 (д, J = 9.5 Гц, 1H, H13), 5.31 (с, 1H, H20), 5.37 (д, J = 9.5 Гц, 1H, H14), 5.67 (д, J = 6.0 Гц, 1H, H3'), 5.83 (д, J = 6.9 Гц, 1H, H2), 7.31-7.56 (м, 8H), 8.12 (ушир.д, 2H).

Данный пример иллюстрирует стадию снятия защиты IIb-диТрок, приводящую к получению таксана IIb, как показано в схеме 4.

Пример 63. Синтез 1,14-карбоната 13-[(2R,3S)-3-(трет-бутоксикарбонил)амино-2-гидрокси-3-изобутил]-10-ацетил-14- гидроксикаккатиин III

К раствору 100 мг 1,14-карбоната 10-ацетил-Tes баккатины III и (3R,4S)-1-трет-бутоксикарбонил-3-(1-этоксиэтокс)-4-изобутил-2-азетидона (60 мг) в 3,0 мл ТГФ добавляли 0,12 мл NaHMDS (1,1 экв., 1,0 М раствор в ТГФ) в течение 10 мин при -30°C. реакцию смесь выливали в химический стакан емкостью 100 мл, содержащий 10 мл раствора NH_4Cl для гашения реакции.

Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением твердого продукта желтого цвета. Этот продукт растворяли в 10 мл метанола,

содержащего каталитическое количество безводной HCl для удаления защитных групп Tes и EE. Спустя 20 минут метанольный раствор разбавляли 20 мл H₂O и экстрагировали при комнатной температуре метилхлоридом. Метилхлоридную фазу концентрировали досуха и твердый продукт кристаллизовали из этанола. Получали 80 мг желаемого соединения, имеющего следующие характеристики:

C₄₄H₅₇NO₁₇ (C 60,21%; H 6,60%; N 1,58%);

т.пл. = 254°C;

[α]_D = -59°C в CHCl₃;

M⁺ при m/z=871.

Композиция:

IDN 5109 - 30 мг

Полисорбат 80 (Tween80®-ICI) - 0,5 мл

Безводная лимонная кислота (5% раствор в абсолютном спирте) - 0,005 мл

Абсолютный спирт - До объема 1 мл

Способ изготовления 10 мл инъекционного концентрата

1. Растворяют IDN 5109 (300 мг) в 4,9 мл абсолютного спирта при перемешивании на магнитной мешалке в течение 30 минут.

2. Очень медленно добавляют при интенсивном перемешивании 5 мл Tween 80 к фазе 1.

3. Добавляют раствор лимонной кислоты к фазе 2 и завершают растворение при перемешивании по крайней мере в течение 120 минут.

4. Нагревают раствор 3 до температуры 40 °C и перемешивают 15 минут до получения прозрачной жидкости.

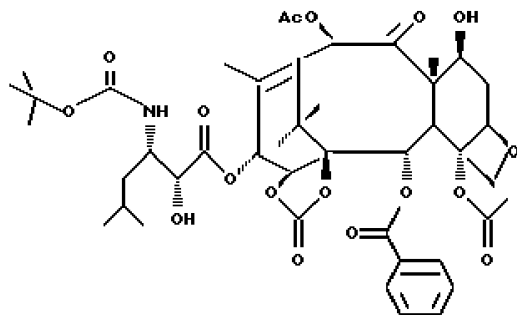
5. Доводят объем до 10 мл абсолютным спиртом.

6. Фильтруют раствор 5 через фильтр Millipore Millex SR 0.5 мкм (тефлон).

Разбавление.

Разбавляют 1 мл IDN 5109 инъекционного концентрата (30 мг/мл) до 5 мл, 0,9%-ным раствором NaCl.

Полученный раствор (5 мг/мл) физически стабилен при комнатной температуре в течение по крайней мере 8 часов.



13-(N-boc- β-изобутилизоэсеринил)-14-гидоксибаккати-1,1-4-карбонат.

Цитотоксичность заявленных соединений исследовали in vitro в отношении раковых клеточных линий человека. Как показано в таблице 1, исследуемые соединения обладают значительной цитотоксичностью в отношении раковых клеточных линий молочной железы, не мелкоклеточного легкого, яичника и толстой кишки, причем соединение, обозначенное как 5a, проявляет активность выше, чем паклитаксел, в отношении раковых клеточных линий не

мелкоклеточного легкого (A549) и толстой кишки (HT-29). Это соединение проявляет также значительную активность в отношении адрианмицин-резистантных клеточных линий рака молочной железы (MCF7-R).

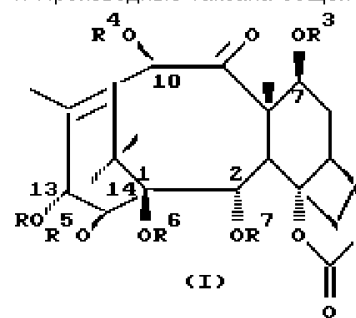
Активность IDN 5109 против подкожн. IGROV-DDP карциномы яичника.

Экспериментальная модель

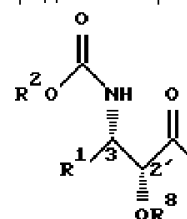
Карциному яичника человека IGROV-DDP с приобретенной устойчивостью к цисPt трансплантируют подкожно в оба бока мышам с удаленной щитовидной железой и осуществляют внутривенное введение по схеме q4dx4 (Животные получили в целом 4 инъекции (одна инъекция каждые 4 дня)). Эффективность препарата оценивают на 29 день после первого введения как ингибирование веса опухоли (IBO%) в процентах относительно контрольных мышей (см. табл. 2).

Формула изобретения:

1. Производные таксана общей формулы I



где R представляет собой атом водорода или радикал общей формулы A



где R¹ представляет собой линейный или разветвленный C₁-C₁₀ алкильный радикал, линейный или разветвленный C₂-C₁₀ алкенильный радикал, фенил или фурил;

R² представляет собой линейный или разветвленный C₁-C₁₀ алкильный радикал или фенил;

R³ представляет собой атом водорода или C₁-C₂₀ ацильный радикал;

R⁴ представляет собой атом водорода или C₁-C₂₀ ацильный радикал;

R⁵ представляет собой атом водорода или радикал общей формулы A;

R⁶ представляет собой атом водорода;

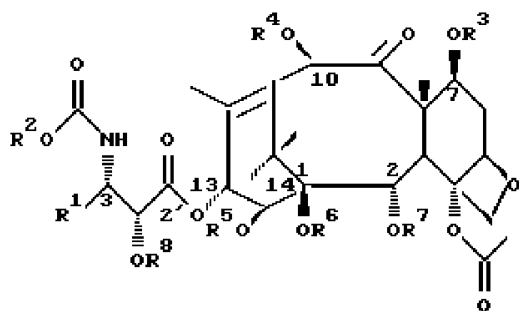
или R⁵ и R⁶ могут быть связаны с образованием циклической структуры;

R⁷ представляет собой C₁-C₂₀ ацильный радикал;

R⁸ представляет собой атом водорода или гидроксилзащитную группу;

при условии, что R и R⁵ одновременно не являются радикалом общей формулы A.

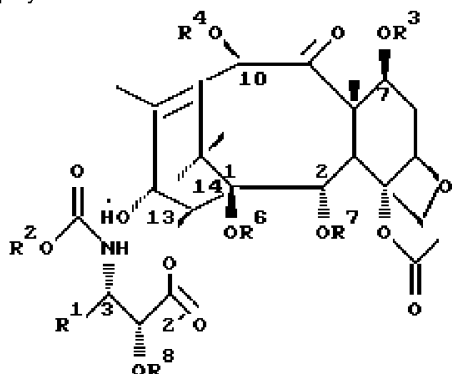
2. Производные таксана по п.1 общей формулы I



где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 и R^8 указаны в п.1;

R^5 представляет собой атом водорода, или R^5 и R^6 могут быть связаны с образованием циклической структуры.

3. Производные таксана по п.1 общей формулы II



где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 и R^8 указаны в п.1, и R^6 представляет собой атом водорода.

4. Производные таксана по п.2, где R^1 представляет собой алкильный радикал, выбранный из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, гептил, изогептил, октил, изооктил, или алкенильный радикал, выбранный из группы, включающей винил, аллил, или фенил или фурил, R^2 представляет собой алкильный радикал, выбранный из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изо-гексил, гептил, изогептил, октил, изооктил, или фенил; указанная гидроксилзащитная группа выбрана из группы, включающей метоксиметил, метоксиэтил, 1-этоксиэтил, бензилоксиметил, β -триметилсилилэтокси)метил, тетрагидропиранил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил, триметилсилил, триэтилсилил, трипропилсилил, диметилэтилсилил, диметил(трет-бутил)силил, диэтилметилсилил, диметилфенилсилил, и дифенилметилсилил, указанный ацильный радикал выбран из группы, включающей ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил и трифторацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил, гексаноил, гептаноил, циклогексанкарбонил, октаноил, нонаноил, деканоил, ундеканоил, додеканоил, бензоил, фенилацетил, нафталинкарбонил,

индолацетил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил и бутоксикарбонил, R^5 и R^6 образуют циклическую структуру с двумя кислородными атомами в скелете указанного таксана, где указанная циклическая структура выбрана, из группы, содержащей карбонат, метилацеталь, этилацеталь, пропилацеталь, бутилацеталь, фенилацеталь, диметилкеталь, диэтилкеталь, дипропилкеталь и дибутилкеталь.

5. Производные таксана по п.3, где R^1 представляет собой алкильный радикал, выбранный из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, гептил, изогептил, октил, изооктил, алкенильный радикал, выбранный из группы, включающей винил, аллил, или фенил или фурил, R^2 представляет собой алкильный радикал, выбранный из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, гептил, изогептил, октил, изооктил, или фенил, указанная гидроксилзащитная группа выбрана из группы, включающей метоксиметил, метоксиэтил, 1-этоксиэтил, бензилоксиметил, β -триметилсилилэтокси)метил, тетрагидропиранил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил, триметилсилил, триэтилсилил, трипропилсилил, диметилэтилсилил, диметил(трет-бутил)силил, диэтилметилсилил, диметилфенилсилил и дифенилметилсилил, указанный ацильный радикал выбран из группы, включающей ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил и трифторацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил, гексаноил, гептаноил, циклогексанкарбонил, октаноил, нонаноил, деканоил, ундеканоил, додеканоил, бензоил, фенилацетил, нафталинкарбонил, индолацетил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил и бутоксикарбонил.

6. Производные таксана по п.2, где R^1 представляет собой фенил или фурил, R^2 выбран из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил или фенил, R^3 и R^4 выбраны из группы, включающей водород, ацетил, бензоил, фенилацетил, акрилоил, кротил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, R^5 и R^6 представляют собой атом водорода, или R^5 и R^6 связаны с образованием циклической структуры, выбранной из группы, включающей карбонил, пропилиден, бутилиден, пентилиден, фенилметилен, диметилметилен, диэтилметилен, дипропилметилен, дибутилметилен, метоксиметилен, этоксиметилен, метилен, этилен и пропилен, R^7 выбран из группы, включающей бензоил и циклогексанкарбонил, R^8 выбран из группы, включающей водород, 1-этоксиэтил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, триметилсилил,

триэтилсилил и трет-бутилдиметилсилил.

7. Производные таксана по п.3, где R^1 представляет собой фенил или фурил, R^2 выбран из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил или фенил, R^3 и R^4 выбраны из группы, включающей водород, ацетил, бензоил, фенилацетил, акрилоил, кротил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил или 9-флуоренилметоксикарбонил, R^6 представляет собой водород, R^7 выбран из группы, включающей бензоил и циклогексанкарбонил, R^8 выбран из группы, включающей водород, 1-этоксипентил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, триметилсилил, триэтилсилил и трет-бутилдиметилсилил.

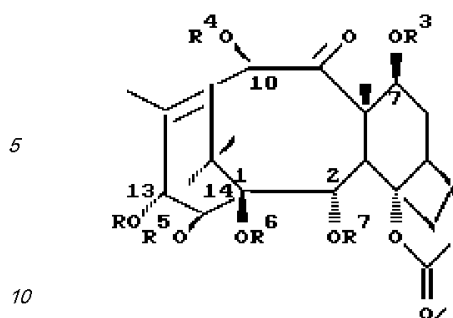
8. Производные таксана по п.6, где R^1 представляет собой фенил или фурил, R^2 выбран из группы, включающей метил, этил, бутил, трет-бутил или фенил, R^3 представляет собой водород, R^4 представляет собой водород или ацетил, R^5 представляет собой ацетил, R^6 представляет собой водород, или R^5 и R^6 связаны с образованием карбоната, R^7 представляет собой бензоил или циклогексанкарбонил, R^8 обозначает водород, 1-этоксипентил, триэтилсилил или трет-бутилдиметилсилил.

9. Производные таксана по п.7, где R^1 представляет собой фенил или фурил, R^2 выбран из группы, включающей метил, этил, бутил, трет-бутил или фенил, R^3 представляет собой атом водорода, R^4 представляет собой атом водорода или ацетил, R^6 представляет собой атом водорода, R^7 представляет собой бензоил или циклогексанкарбонил, R^8 представляет собой водород или 1-этоксипентил.

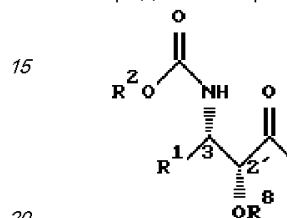
10. Производные таксана по п.6, где R^1 представляет собой фенил, R^2 представляет собой трет-бутил, R^3 представляет собой водород, R^4 представляет собой водород или ацетил, R^5 представляет собой ацетил, R^6 представляет собой атом водорода, или R^5 и R^6 связаны с образованием карбоната, R^7 представляет собой бензоил, R^8 представляет собой водород или 1-этоксипентил.

11. Производные таксана по п. 7, где R^1 представляет собой фенил, R^2 представляет собой трет-бутил, R^3 представляет собой атом водорода, R^4 представляет собой атом водорода, R^6 представляет собой атом водорода, R^7 представляет собой бензоил, R^8 представляет собой водород или 1-этоксипентил.

12. Способ получения производных таксана общей формулы I



где R представляет собой атом водорода или радикал общей формулы A



где R^1 представляет собой линейный или разветвленный C_1 - C_{10} алкильный радикал, линейный или разветвленный C_2 - C_{10} алкенильный радикал, фенил или фурил;

R^2 представляет собой линейный или разветвленный C_1 - C_{10} алкильный радикал или фенил;

R^3 представляет собой атом водорода или C_1 - C_{20} ацильный радикал;

R^4 представляет собой атом водорода или C_1 - C_{20} ацильный радикал;

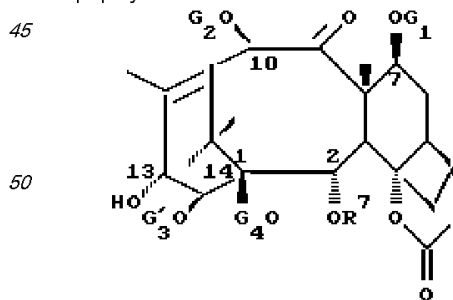
R^5 представляет собой атом водорода или радикал общей формулы A;

R^6 представляет собой атом водорода; или R^5 и R^6 могут быть связаны с образованием циклической структуры;

R^7 представляет собой C_1 - C_{20} ацильный радикал;

R^8 представляет собой атом водорода или гидроксилзащитную группу;

при условии, что R и R^5 одновременно не являются радикалом общей формулы A, отличающийся тем, что баккатин общей формулы III



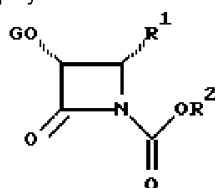
где G^3 представляет собой атом водорода или группу G_3 ;

G_1 , G_2 , G_3 и G_4 , независимо, представляет собой ацильный радикал или гидроксилзащитную группу, выбранную из группы, включающей метоксиметил, метоксиэтил, 1-этоксипентил, бензилоксиметил, β -триметилсилилэтокси)метил, тетрагидропиранил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил,

2,2,2-трихлорэтоксиметил, триметилсилил, трипропилсилил, диметилэтилсилил, диметил(трет-бутил)силил, диэтилметилсилил, дифенилсилил или дифенилметилсилил, где указанный ацильный радикал выбран из группы, включающей ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил, гексаноил, гептаноил, циклогексанкарбонил, октаноил, нонаноил, деканоил, ундеканойл, додеканоил, бензоил, фенилацетил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил или бутоксикарбонил;

G₃ и G₄ могут быть связаны с образованием циклической структуры,

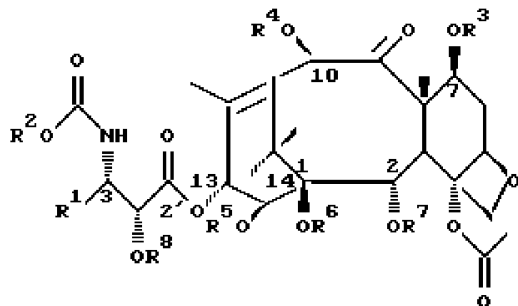
R⁷ указан выше, подвергают взаимодействию в присутствии основания с β-лактамом общей формулы V



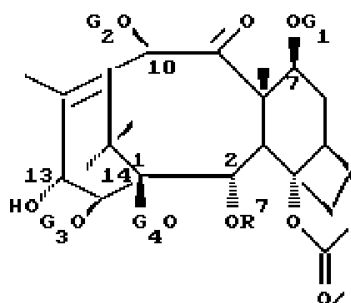
где G представляет собой гидроксилзащитную группу, выбранную из группы, включающей метоксиметил, метоксиэтил, 1-этоксиэтил, бензилоксиметил, (β-триметилсилилэтокси)метил, тетрагидропиранил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил, триметилсилил, триэтилсилил, трипропилсилил, диметилэтилсилил, диметил(трет-бутил)силил, диэтилметилсилил, диметилфенилсилил, дифенилметилсилил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил или трифторацетил;

R¹ и R² указаны выше, с последующим удалением гидроксилзащитных групп.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что производное таксана представлено общей формулой I

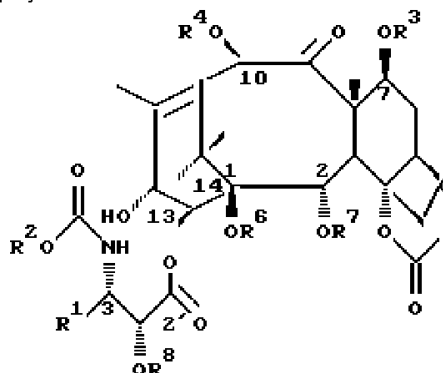


где значения R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ указаны в п.2, и исходный баккатин имеет общую формулу III

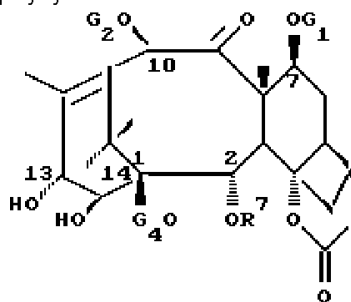


где G₁, G₂, G₃, G₄ и R⁷ указаны в п.12.

14. Способ по п. 12, отличающийся тем, что производное таксана представлено общей формулой II



где значения R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ и R⁸ указаны в п.3, и исходный баккатин имеет общую формулу IV



где G₁, G₂, G₄ и R⁷ указаны выше.

15. Способ по п.13, где основание выбрано из группы, включающей натрий гексаметилдисилазид, калий гексаметилдисилазид, литий гексаметилдисилазид, натрий диизопропиламид, калий диизопропиламид, литий диизопропиламид, натрий гидрид, калий гидрид, литий гидрид, кальций гидрид, магний гидрид, фениллитий, метиллитий и бутиллитий.

16. Способ по п.14, где основание выбрано из группы, включающей натрий гексаметилдисилазид, калий гексаметилдисилазид, литий гексаметилдисилазид, натрий диизопропиламид, калий диизопропиламид, литий диизопропиламид, натрий гидрид, калий гидрид, литий гидрид, кальций гидрид, магний гидрид, фениллитий, метиллитий и бутиллитий.

17. Способ по п.15, где R¹ представляет собой алкильный радикал, выбранный из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, гептил, изогептил, октил, изооктил, алкенильный радикал, выбранный

из группы, включающей винил, аллил, или фенил или фурил; R^2 представляет собой алкильный радикал, выбранный из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, гептил, изогептил, октил, изооктил, или фенил; R^3 представляет собой атом водорода или C_1-C_{20} ацильный радикал; R^4 представляет собой атом водорода или C_1-C_{20} ацильный радикал; R^5 представляет собой атом водорода; R^6 представляет собой атом водорода; или R^5 и R^6 могут быть связаны с образованием циклической структуры; R^7 представляет собой C_1-C_{20} ацильный радикал; R^8 представляет собой атом водорода или гидроксилзащитную группу; указанная гидроксилзащитная группа выбрана из группы, включающей метоксиметил, метоксизтил, 1-этоксизтил, бензилоксиметил, (β -триметилсилилэтоксизтил)метил, тетрагидропиранил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил, триметилсилил, триэтилсилил, трипропилсилил, диметилэтилсилил, диметил(трет-бутил)силил, диэтилметилсилил, диметилфенилсилил и дифенилметилсилил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил и трифторацетил; и R^5 и R^6 образуют циклическую структуру с двумя кислородными атомами в скелете указанного таксана, где указанная циклическая структура выбрана из группы, содержащей карбонат, метилацеталь, этилацеталь, пропилацеталь, бутилацеталь, фенилацеталь, диметилкеталь, диэтилкеталь, дипропилкеталь и дибутилкеталь.

18. Способ по п.16, где R^1 представляет собой алкильный радикал, выбранный из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, гептил, изогептил, октил, изооктил, алкенильный радикал, выбранный из группы, включающей винил, аллил, или фенил или фурил; R^2 представляет собой алкильный радикал, выбранный из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, гептил, изогептил, октил, изооктил, или фенил; R^3 представляет собой атом водорода или C_1-C_{20} ацильный радикал; R^4 представляет собой атом водорода или C_1-C_{20} ацильный радикал; R^6 представляет собой атом водорода; R^7 представляет собой C_1-C_{20} ацильный радикал; R^8 представляет собой атом водорода или гидроксилзащитную группу; указанная гидроксилзащитная группа выбрана из группы, включающей метоксиметил, метоксизтил, 1-этоксизтил, бензилоксиметил, (β -триметилсилилэтоксизтил)метил, тетрагидропиранил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил,

2,2,2-трихлорэтоксиметил, триметилсилил, триэтилсилил, трипропилсилил, диметилэтилсилил, диметил(трет-бутил)силил, диэтилметилсилил, диметилфенилсилил и дифенилметилсилил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил и трифторацетил.

19. Способ по п.15, где R^1 представляет собой фенил или фурил, R^2 выбран из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, или фенил; R^3 и R^4 выбран из группы, включающей водород, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил и трифторацетил, бензоил, фенилацетил, акрилоил, кротил, циннамоил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил; R^5 выбран из группы, включающей водород, ацетил, хлорацетил, акрилоил, кротил и циннамоил; R^6 представляет собой атом водорода; или R^5 и R^6 связаны с образованием циклической структуры, которая выбрана из группы, включающей карбонил, пропилиден, бутилиден, пентилиден, фенилметилен, диметилметилен, диэтилметилен, дипропилметилен, дибутилметилен, метоксиметилен, этоксиметилен, метилен, этилен и пропилен; R^7 выбран из группы, включающей бензоил и циклогексанкарбонил; R^8 выбран из группы, включающей водород, 1-этоксизтил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, триметилсилил, триэтилсилил и трет-бутилдиметилсилил; G_1 и G_2 выбраны из группы, включающей ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил и трифторметил, бензоил, фенилацетил, акрилоил, кротил, метоксизтил, 1-этоксизтил, тетрагидропиранил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, триметилсилил, триэтилсилил, (трет-бутил)диметилсилил; G_3 выбран из группы, включающей ацетил, хлорацетил, аллил, бензил, акрилоил, кротил и циннамоил; G_4 представляет водород; или G_3 и G_4 связаны с образованием циклической структуры, которая выбрана из группы, включающей карбонил, пропилиден, бутилиден, пентилиден, фенилметилен, диметилметилен, диэтилметилен, дипропилметилен, дибутилметилен, метоксиметилен, этоксиметилен, метилен, этилен и пропилен; G выбран из группы, включающей 1-этоксизтил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, триметилсилил, триэтилсилил и трет-бутилдиметилсилил.

20. Способ по п. 16, где R^1 представляет собой фенил, R^2 выбран из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил или фенил; R^3 и R^4 выбраны из группы, включающей водород, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил и трифторметил, бензоил, фенилацетил, акрилоил, кротил, циннамоил, аллил, бензил, метоксиметил, метоксизтил, 1-этоксизтил, тетрагидропиранил,

2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, триметилсилил, триэтилсилил, (трет-бутил)диметилсилил; R⁶ представляет собой водород; R⁷ выбран из группы, включающей бензоил и циклогексанкарбонил; R⁸ выбран из группы, включающей водород, 1-этоксизтил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, триметилсилил, триэтилсилил и трет-бутилдиметилсилил; G₁ и G₂ выбраны из группы, включающей ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил и трифторацетил бензоил, фенилацетил, акрилоил, кротил, циннамоил, аллил, бензил, метоксиметил, метоксизтил, 1-этоксизтил, тетрагидропиранил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, триметилсилил, триэтилсилил, (трет-бутил)диметилсилил, G₄ представляет водород; G выбран из группы, включающей 1-этоксизтил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, триметилсилил, триэтилсилил и трет-бутилдиметилсилил.

21. Способ по п.15, где R¹ представляет собой фенил, или фурил, R² выбран из группы, включающей метил, этил, бутил, трет-бутил или фенил, R³ представляет собой водород, R⁴ представляет собой водород или ацетил, R⁵ представляет собой ацетил, R⁶ представляет собой водород, или R⁵ и R⁶ связаны с образованием карбоната, R⁷ представляет собой бензоил или циклогексанкарбонил, R⁸ представляет собой водород, 1-этоксизтил, триэтилсилил или трет-бутилдиметилсилил, G₁ представляет собой 1-этоксизтил, триэтилсилил или (трет-бутил)диметилсилил, G₂ представляет собой ацетил или 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, G₃ представляет собой ацетил, и G₄ представляет собой водород, или G₃ и G₄ связаны с образованием карбоната, G представляет собой 1-этоксизтил, триэтилсилил и трет-бутилдиметилсилил, указанное основание выбрано из группы, включающей натрий гексаметилдисилазид, калий гексаметилдисилазид, литий гексаметилдисилазид, натрий диизопропиламид, калий диизопропиламид, литий диизопропиламид, натрий гидрид, калий гидрид, литий гидрид, фениллитий, метиллитий и бутиллитий.

22. Способ по п.16, где R¹ представляет собой фенил или фурил, R² выбран из группы, включающей метил, этил, бутил, трет-бутил или фенил, R³ представляет собой водород, R⁴ представляет собой водород или ацетил, R⁶ представляет собой водород, R⁷ представляет собой бензоил или циклогексанкарбонил, R⁸ представляет собой водород или 1-этоксизтил, G₁ представляет собой триэтилсилил или 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, G₂ представляет собой ацетил или 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, G₄ представляет собой водород, G представляет собой 1-этоксизтил, триэтилсилил или трет-бутилдиметилсилил,

указанное основание выбрано из группы, включающей натрий гексаметилдисилазид, калий гексаметилдисилазид, литий гексаметилдисилазид, натрий диизопропиламид, калий диизопропиламид, литий диизопропиламид, натрий гидрид, калий гидрид, литий гидрид, фениллитий, метиллитий и бутиллитий.

23. Способ по п. 15, где R¹ представляет собой фенил, R² представляет собой трет-бутил, R³ представляет собой водород, R⁴ представляет собой водород или ацетил, R⁵ представляет собой ацетил, R⁶ представляет собой водород, или R⁵ и R⁶ связаны с образованием карбоната, R⁷ представляет собой бензоил, R⁸ представляет собой водород или 1-этоксизтил, G₁ представляет собой триэтилсилил или 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, G₂ представляет собой ацетил или 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, G₃ представляет собой ацетил, и G₄ представляет собой водород, или G₃ и G₄ связаны с образованием карбоната, G представляет собой 1-этоксизтил, и указанное основание представляет собой натрий гексаметилдисилазид, калий гексаметилдисилазид, литий гексаметилдисилазид или литий диизопропиламид.

24. Способ по п. 16, где R¹ представляет собой фенил, R² представляет собой трет-бутил, R³ представляет собой водород, R⁴ представляет собой водород, R⁶ представляет собой водород, R⁷ представляет собой бензоил, R⁸ представляет собой водород или 1-этоксизтил, G₁ представляет собой триэтилсилил или 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, G₂ представляет собой ацетил или 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, G₄ представляет собой водород, G представляет собой 1-этоксизтил, и указанное основание представляет собой натрий гексаметилдисилазид, калий гексаметилдисилазид, литий гексаметилдисилазид или литий диизопропиламид.

25. Фармацевтическая композиция, обладающая противоопухолевой активностью, отличающаяся тем, что содержит эффективное количество соединения, указанного в п.1, и физиологически приемлемый носитель.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, отличающаяся тем, что соединением является соединение формулы I по п.2.

27. Фармацевтическая композиция по п.25, отличающаяся тем, что соединением является соединение формулы II по п.3.

28. Способ лечения опухолей, отличающийся тем, что включает введение пациенту эффективного количества соединения, указанного в п.1.

29. Способ лечения опухолей по п.28, отличающийся тем, что соединением является соединение формулы II по п.3.

30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанное лечение включает обработку опухолей, выбранных из группы, включающей

рак молочной железы, рак крупных клеток легкого, рак яичника и рак толстой кишки.

31. Способ лечения опухолей по п.28, отличающийся тем, что соединением является соединение формулы I по п.2.

32. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанное лечение включает обработку опухолей, выбранных из группы, включающей рак молочной железы, рак крупных клеток легкого, рак яичника и рак толстой кишки.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

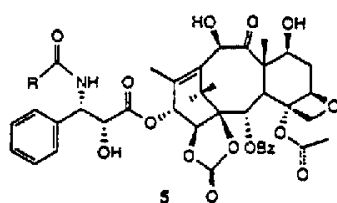
55

60

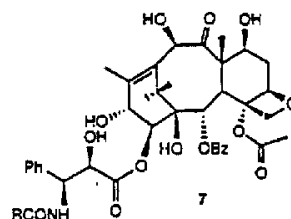
RU 2 1 3 7 7 6 4 C 1

RU 2 1 3 7 7 6 4 C 1

Таблица 1. Данные по цитотоксичности заявленных соединений (IC_{50} , нМ)^{a)}.



5a: R = трет-BuO,
5b: R = Ph



7a: трет-BuO,
7b: R = Ph

линия клеток	паклитаксел	5a	5b	7a	7b
A121 (яичник)	6,1 ± 2,4	6,2 ± 0,4	105	80	1044
A549 (NSCL)	3,6 ± 1,1	2,1 ± 0,7	33	31	512
HT-29 (толстая кишка)	3,2 ± 0,6	1,8 ± 0,7	24	50	248
MCF7 (грудь)	1,7 ± 0,4	1,8 ± 0,8	11	26	260
MCF-7-R (грудь)	299 ± 97	543 ± 145	>1000	>1000	>1000

^{a)} Концентрация соединения, которая ингибирует на 50% (IC_{50}) рост опухолевой линии клеток человека, A121 (карцинома яичника), A549 (не мелкоклеточная карцинома легкого), HT-29 (карцинома толстой кишки), MCF7 (карцинома молочной железы) или MCF7-R (клетки карцинома молочной железы 180-кратно резистантные по отношению к адриамицину) через 72 часа после воздействия лекарством по методу, разработанному Skehan et al. Данные представляют значения, по меньшей мере, трех независимых экспериментов.

Схема 1

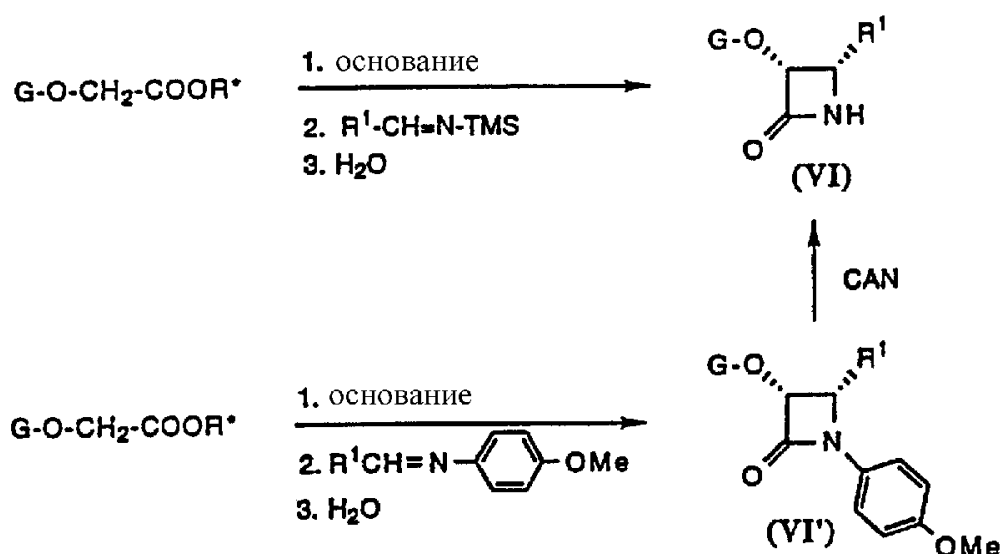


Схема 2

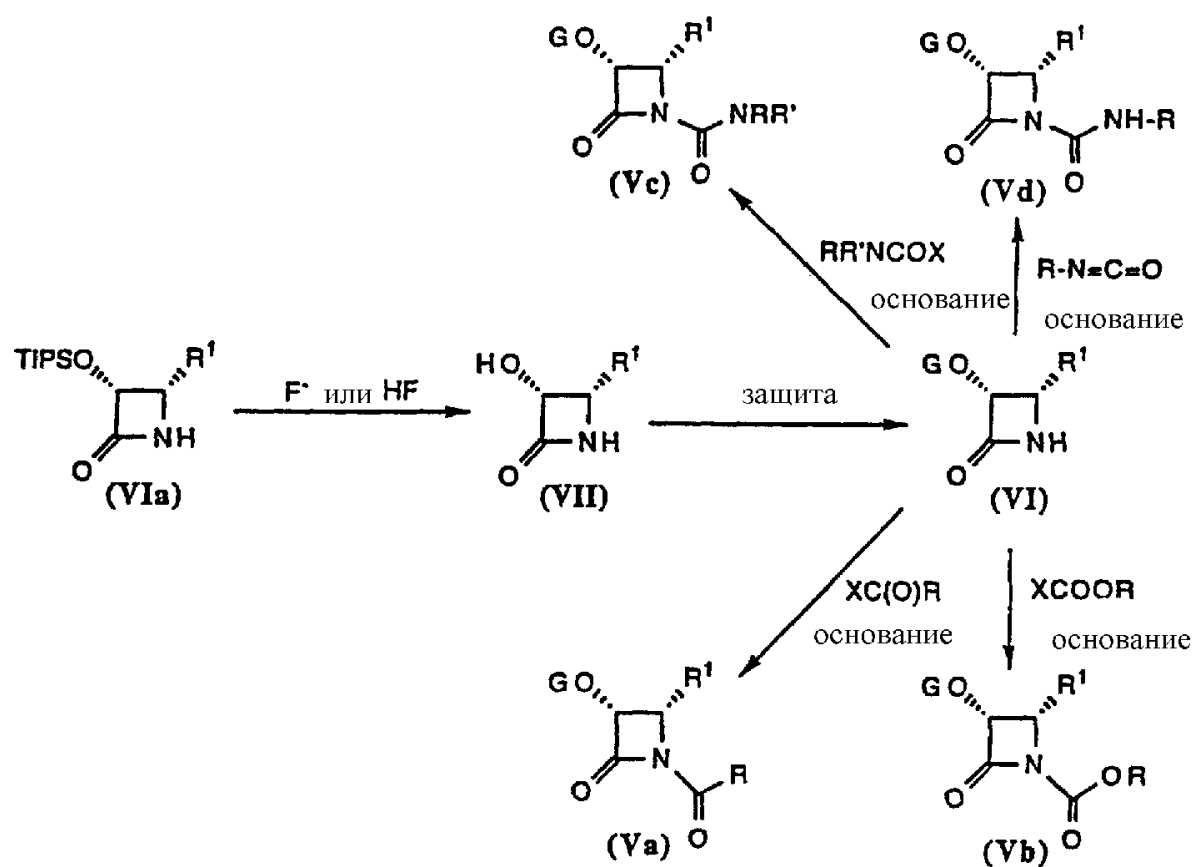


Схема 3

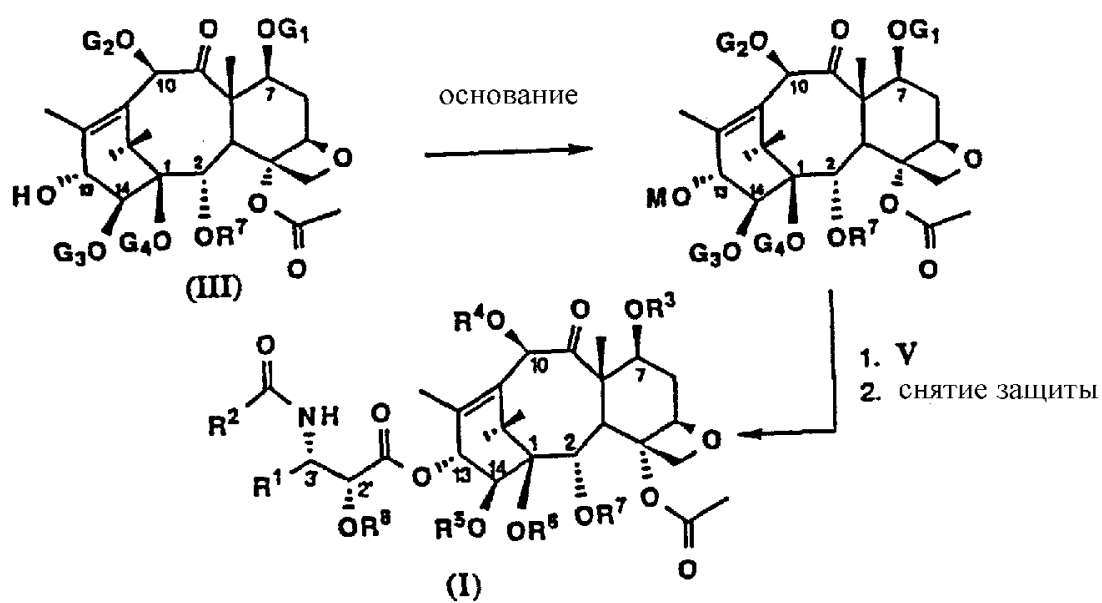


Таблица 2

Препарат	Доза (мг/кг)	ИВО%
Paclitaxel**	30	40
	54	45
IDN 5109	54	82
	65	90

** Максимально переносимая доза Paclitaxel составляет 54 мг/кг, что связано с нерастворимостью и токсичностью.

Схема 4

