

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

292 993

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1994 - 1465**

(22) Přihlášeno: **15.12.1993**

(30) Právo přednosti: **23.12.1992 US 1992/995443**

(40) Zveřejněno: **14.06.1995**

(Věstník č. 6/1995)

(47) Uděleno: **19.11.2003**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/US93/12173**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/014787**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 305/14

(73) Majitel patentu:

Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, US;

(72) Původce vynálezu:

Poss Michael A., Lawrenceville, NJ, US;
Kucera David J., Warren, NJ, US;
Thottathil John K., Robbinsville, NJ, US;
Trifunovich Ivan D., Belle Mead, NJ, US;
Chen Shu-Hui, Hamden, CT, US;
Wei Jianmei, East Hartford, CT, US;

(74) Zástupce:

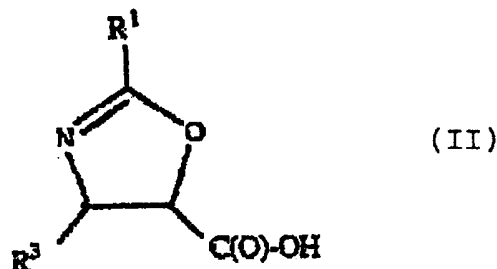
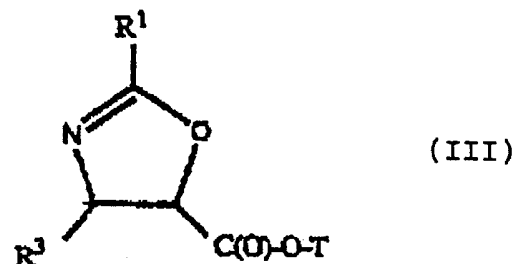
Kalenský Petr JUDr. Společná advokátní kancelář,
Háfkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy taxanu nesoucího oxazolinový
postranní řetězec a taxan tímto způsobem
připravený**

(57) Anotace:

Způsob přípravy taxanu nesoucího oxazolinový postranní řetězec obecného vzorce III, ve kterém R^1 je R^5 nebo R^7-O- , R^3 je fenylyl, benzyl nebo furyl, R^5 je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku nebo fenylyl, R^7 je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a T je taxanová skupina, nebo jeho soli, spočívající v reakci oxazolinu obecného vzorce II ve kterém R^1 a R^3 mají výše definovaný význam, nebo jeho soli s příslušným taxanem, majícím hydroxyskupinu přímo navázanou k jeho C-13, nebo jeho soli, za přítomnosti kondenzačního činidla. Jsou také popsány taxany připravené výše uvedeným způsobem.



Způsob přípravy taxanu nesoucího oxazolinový postranní řetězec a taxan tímto způsobem připravený

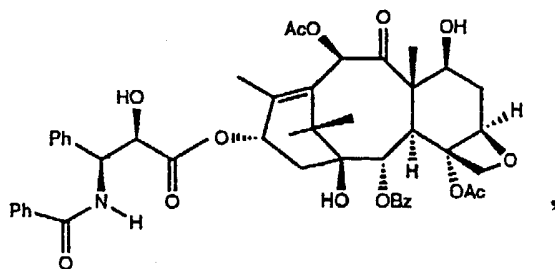
5 Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobu přípravy taxanů nesoucích oxazolinový postranní řetězec a nových sloučenin připravených tímto způsobem.

10

Dosavadní stav techniky

Taxany jsou diterpenové sloučeniny, které nacházejí použití v oblasti farmaceutické. Například taxol, tedy taxan obecného vzorce



15

ve kterém

Ph je fenyl,

Ac je acetyl a

Bz je benzoyl,

20

byl shledán účinným protirakovinovým činidlem. Přirozeně se vyskytující taxany, jako je taxol, se mohou nacházet v rostlinných materiálech a byly z nich izolovány. Takové taxany mohou však v rostlinách být přítomny v relativně malých množstvích, takže v případě taxolu by byl například vyžadován velký počet pomalu rostoucích stromů tisu jak zdroj této sloučeniny. V oboru se pokračuje ve výzkumu způsobů syntézy, popřípadě semisyntetických cest pro přípravu taxanů, jak je taxol a jeho analoga, jakož i způsobů pro přípravu meziproduktů používaných při přípravě těchto sloučenin.

25

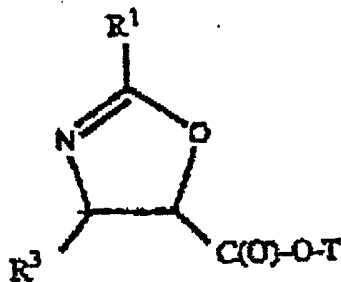
30

Předložený vynález poskytuje novou, obecnou metodu přípravy nových taxanů, nesoucích postranní řetězce, jakož i nové taxany jako takové.

Podstata vynálezu

35

Předmětem tohoto vynálezu je způsob přípravy taxanu nesoucího oxazolinový postranní řetězec obecného vzorce III



(III) ,

ve kterém

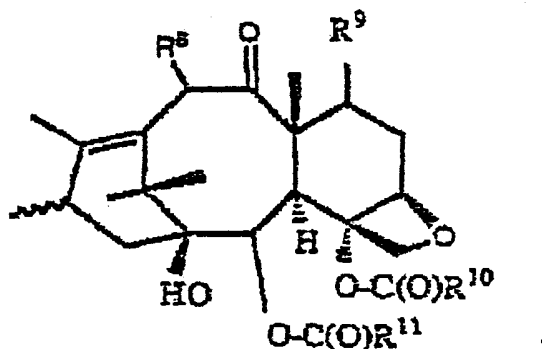
R^1 je R^5 nebo R^7-O- ,

R^3 je fenyl, benzyl nebo furyl,

R^5 je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku nebo fenyl,

R^7 je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a

5 T je taxanová skupina vzorce



kde

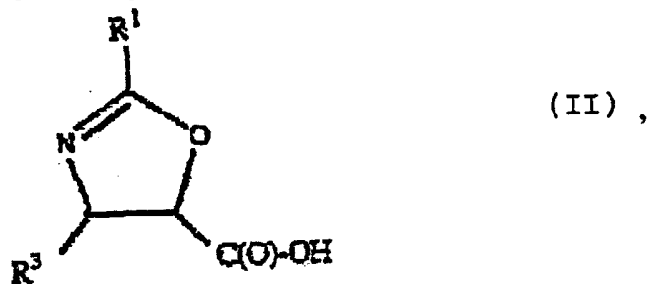
10 R^8 je vodík, hydroxyskupina, alkylkarbonyloxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části nebo $R^{14}-O-$,

R^9 je vodík, hydroxyskupina nebo $R^{14}-O-$,

15 R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku nebo fenyl a

R^{14} je skupina chránící hydroxyskupinu,

20 nebo jeho soli, jehož podstata spočívá v tom, že se nechá reagovat oxazolin obecného vzorce II



ve kterém

R^1 a R^3 mají výše definovaný význam,

25

nebo jeho sůl s příslušným taxanem, majícím hydroxyskupinu přímo navázanou na C-13, nebo jeho soli, za přítomnosti kondenzačního činidla, za vzniku uvedeného taxanu nesoucího postranní řetězec obecného vzorce III nebo jeho soli.

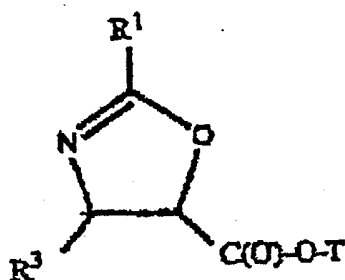
30

Při způsobu podle tohoto vynálezu se pod kondenzační činidlo zahrnuje sloučenina vybraná ze souboru zahrnujícího dicyklohexylkarbodiimid, 1,3-diisopropylkarbodiimid, hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu, chlorid bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosforečné kyseliny, karbonyldiimidazol, pivaloylchlorid a 2,4,6-trichlorbenzoylchlorid, spolu se sloučeninou vybranou ze souboru zahrnujícího 1-hydroxybenzotriazol, N-hydroxysukcinimid, triethylamin, pyridin a pyridin substituovaný v poloze 4 skupinou $-N(R^{16})(R^{17})$, kde R^{16} a R^{17} jsou nezávisle vybrány z alkylu s 1 až 10 uhlíku, alkenylu se 2 až 10 atomy uhlíku, alkinylu se 2 až 10 atomy

35

uhlíku, cykloalkylu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkenylu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo heterocyklylu, nebo kde R^{16} a R^{17} dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocykloskupinu.

- 5 Při výhodném provedení způsobu podle tohoto vynálezu R^1 je fenyl nebo alkoxykupina, R^8 je hydroxyskupina nebo alkylkarbonyloxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části, R^9 je hydroxyskupina nebo chráněná hydroxyskupina, R^{10} je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a R^{11} je fenyl.
- 10 Při zvláště výhodném provedení takového způsobu podle tohoto vynálezu R^1 je fenyl nebo terc-butoxyskupina, R^3 je fenyl nebo furyl, R^8 je hydroxyskupina nebo acetyloxyskupina, R^9 je hydroxyskupina nebo trialkylsilyloxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku v každé alkylové části s R^{10} je methyl.
- 15 Při obzvláště výhodném způsobu podle tohoto vynálezu uvedeným oxazolinem obecného vzorce II je (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylová kyselina nebo (4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylová kyselina nebo jejich směs a uvedeným taxanem je 7-triethylsilylbaccatin III nebo 7-trimethylsilylbaccatin III.
- 20 Předmětem tohoto vynálezu také je taxan nesoucí oxazolinový postranní řetězec obecného vzorce III



(III) ,

ve kterém

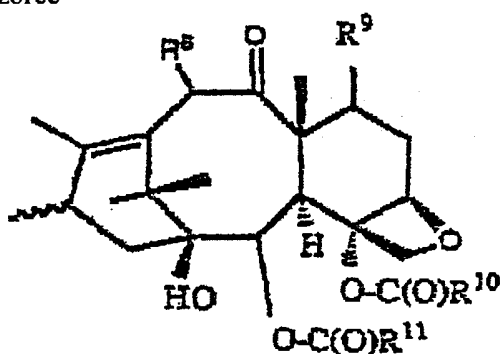
R^1 je R^5 nebo R^7-O- ,

- 25 R^3 je fenyl, benzyl nebo furyl,

R^5 je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku nebo fenyl,

R^7 je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a

T je taxanová skupina vzorce



- 30 kde

R^8 je vodík, hydroxyskupina, alkylkarbonyloxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části, acetyloxyskupina nebo $R^{14}-O-$,

- 35 R^9 je vodík, hydroxyskupina nebo $R^{14}-O-$,

R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku nebo fenyl a

- 5 R^{14} je skupina chránící hydroxyskupinu, vybraná ze souboru zahrnujícího methoxymethyl, 1-ethoxyethyl, 1-methoxy-1-methylethyl, benzyloxymethyl, (β -trimethylsilylethoxy)methyl, tetrahydropyranyl, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, *tert*-butyl(difenyl)silyl, trialkylsilyl, trichlor-methoxykarbonyl a 2,2,2-trichlorethoxymethyl,
- 10 nebo jeho sůl.

- Výhodnou sloučeninou podle tohoto vynálezu je taxan nesoucí oxazolinový postranní řetězec obecného vzorce III, ve kterém R^1 je fenyl nebo alkoxykupina, R^8 je hydroxyskupina nebo alkylkarbonyloxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části, R^9 je hydroxyskupina nebo
- 15 uvedená chráněná hydroxyskupina, R^{10} je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a R^{11} je fenyl.

- Jinou výhodnou sloučeninou podle tohoto vynálezu je taxan nesoucí oxazolinový postranní řetězec obecného vzorce III, ve kterém R^1 je fenyl nebo *tert*-butoxyskupina, R^3 je fenyl nebo furyl, R^8 je hydroxyskupina nebo acetyloxyskupina, R^9 je hydroxyskupina nebo
- 20 trialkylsilyloxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku v každé alkylové části a R^{10} je methyl.

- Zvláště výhodnými konkrétními sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou 7-triethylsilyl-13-[[[(4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolyl]karbonyl]baccatin III a 7-trimethylsilyl-13-[[[(4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolyl]karbonyl]baccatin III.
- 25

Předložený vynález je dále podrobněji popsán.

- Výraz „alkyl“, jak je zde používán, zahrnuje přímé nebo rozvětvené nasycené uhlovodíkové skupiny výhodně mající 1 až 10 atomů uhlíku v normálním řetězci, nejvýhodněji nižší alkylové skupiny. Příklady takových skupin zahrnují methyl, ethyl, propyl, izopropyl, n-butyl, *tert*-butyl,
- 30 izobutyl, pentyl, hexyl, izohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, oktyl, 2,2,4-tri-methylpentyl, nonyl, decyl a podobně.

- Výraz „alkenyl“ jak je zde používán, označuje přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové skupiny, obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík v řetězci a mající 2 až 10 atomů uhlíků v normálním řetězci. Příklady takových nesubstituovaných skupin zahrnují ethenyl, propenyl, izobutenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, oktenyl, nonenyl, decenyl a podobně.
- 35

- Výraz „cykloalkyl“, jak je zde používán, označuje cyklické uhlovodíkové kruhové systémy obsahující 3 až 7 atomů uhlíku na kruh. Příklady takových skupin zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl.
- 40

- Výraz „taxanová skupina“, jak je zde používán, označuje skupiny obsahující strukturní jádro, kde struktura jádra může být substituována a obsahuje ve svém kruhovém systému ethylenické nenасыcení.
- 45

Výraz „taxan“, jak je zde používán, označuje sloučeniny obsahující taxanovou skupinu, jak je výše popsána.

- 50 Výraz „sůl“ zahrnuje kyselé a/nebo bazické soli, vzniklé s anorganickými a/nebo organickými kyselinami a bázemi. Příklady kyselých solí zahrnují soli tvořené s minerálními kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina dusičná, nebo karboxylovými kyselinami, jako je kyselina trifluoroctová nebo kyselina octová. Příklady bazických solí zahrnují soli vytvořené s aminy, jako je triethylamin, diizopropylethylamin nebo pyridin nebo aminokyselinami, jako je arginin nebo guanidin. Soli hydroxyskupin, jako jsou alkoxidy kovů (např. alkalické
- 55

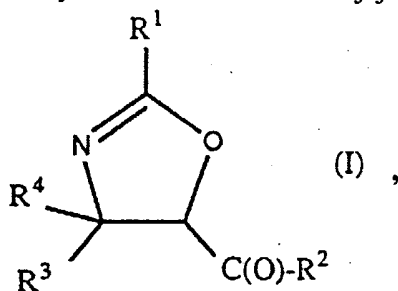
kých nebo kovů alkalických zemin), jsou zde také považovány za „soli“. Soli alkoxidů kovů mohou například vznikat kontaktem hydroxyskupiny s metylačním činidlem.

- 5 Uváděné sloučeniny použití nebo připravené způsobem podle tohoto vynálezu zahrnují i jejich soli, pokud není uvedeno jinak.

Příprava oxazolinových sloučenin vzorce I a jejich soli

- 10 Způsob podle tohoto vynálezu lze použít jako součást nové, obecné metody přípravy nových taxanů, nesoucích postranních řetězce, která zahrnuje následující stupně a) až e):

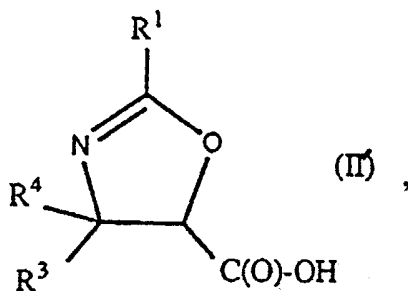
a) Příprava oxazolinové sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli



ve kterém

- 15 R^1 je R^5 , R^7-O- , R^7-S- nebo $(R^5)(R^6)N-$,
 R^2 je R^7-O- , R^7-S- nebo $(R^5)(R^6)N-$,
 R^3 a R^4 jsou nezávisle R^5 , $R^5-O-C(O)-$ nebo $(R^5)(R^6)N-C(O)-$,
 R^5 a R^6 jsou nezávisle vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heterocykloskupina a
 20 R^7 je alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heterocykloskupina,

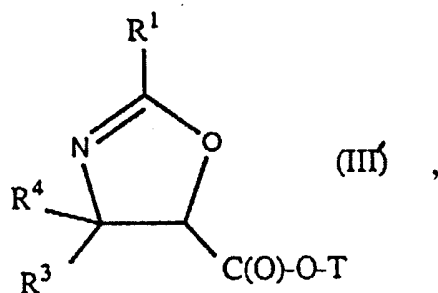
b) převedení oxazolinu obecného vzorce I nebo jeho soli na oxazolin obecného vzorce II' nebo jeho sůl.



- 25 ve kterém

R^1 , R^3 a R^4 mají výše definovaný význam,

- c) kondenzace oxazolinu obecného vzorce II' nebo jeho soli s taxanem, obsahujícím hydroxyskupinu přímo navázanou na svůj C-13, nebo jeho soli, za vzniku taxanu obecného vzorce III' nesoucího oxazolinový postranní řetězec nebo jeho soli
 30



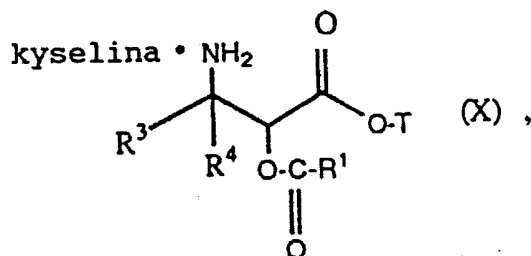
ve kterém

R^1 , R^3 a R^4 mají výše definovaný význam a

T je taxanová skupina,

- 5 výhodně sloučeniny navázané přímo přes C-13 uvedené skupiny,

- d) kontakt taxanu, nesoucího oxazolinový postranní řetězec, obecného vzorce III' nebo jeho soli s vodnou kyselinou schopnou otevření oxazolinového kruhu uvedené sloučeniny obecného vzorce III' nebo její soli za vzniku taxanu nesoucího postranní řetězec obecného vzorce X nebo jeho soli

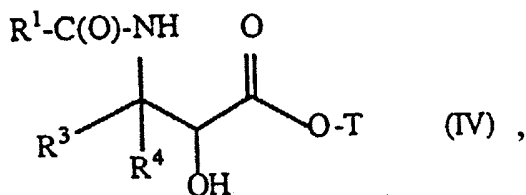


ve kterém

R^1 , R^3 , R^4 a T mají výše definovaný význam,

- 15 a sůl kyseliny při aminové skupině v uvedeném obecném vzorci X je vytvořena kontaktem s uvedenou kyselinou otevírající kruh a

- e) kontakt taxanu nesoucího postranní řetězec obecného vzorce X nebo jeho soli s bází, za vzniku taxanu nesoucího postranní řetězec obecného vzorce IV nebo jeho soli



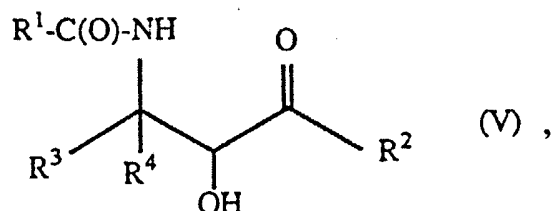
- 20 ve kterém

R^1 , R^3 , R^4 a T mají výše definovaný význam.

- 25 Předložený vynález také poskytuje nové oxazolinové sloučeniny obecného vzorce III a jejich soli, včetně všech jejich stereoisomerů, buď v podstatě prosté jiných stereoisomerů, nebo ve směsi s jinými vybranými nebo všemi jinými stereoisomery.

Dehydratační metoda

- 30 Oxazolinové sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli mohou být připraveny dehydratační metodou, zahrnující stupně kontaktu sloučeniny obecného vzorce V nebo její soli



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají výše definovaný význam,

s kyselinou schopnou způsobit dehydrataci sloučeniny obecného vzorce V nebo její soli za vzniku sloučeniny vzorce I nebo její soli.

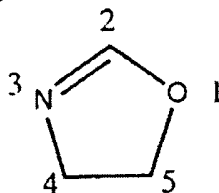
Výchozí sloučeniny obecného vzorce V a jejich soli mohou být připraveny postupy, jako jsou popsány v patentu US 5 420 337 Patelem a spol., jako popisuje Ojima a spol., J. Org. Chem. 56, 1681 až 1683 (1991); Georg a spol., Tetrahedron Lett. 32, 3151 až 3154 (1991); Denis a spol., J. Org. Chem. 51, 46 až 50 (1986); Corey a spol., Tetrahedron Lett. 32, 2857 až 2860 (1991); Deng a spol., J. Org. Chem. 57, 4320 až 4323 (1992); Ojima a spol., Tetrahedron 48, 6985 až 7012 (1992); Commercon a spol., Tet. Lett. 33, 5185 až 5188 (1992); Denis a spol., J. Org. Chem. 56 (24), 6939 až 6942 (1991) (například s následující esterifikací a zpracování s kyselinou) a Denis a spol., J. Org. Chem. 55, 1957 až 1959 (1990). Tyto dokumenty jsou zde zahrnuté jako reference.

V dehydratační metodě může být použita jakákoliv kyselina schopná provedení dehydratace. Příklady kyselin zahrnují sulfonové kyseliny, jako kyselinu pyridinium-para-toluensulfonovou, kyselinu p-toluensulfonovou, kyselinu karfsulfonovou a kyselinu methansulfonovou, karboxylové kyseliny, jako kyselinu trifluoroctovou nebo kyselinu octovou, nebo minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina dusičná. Molární poměry kyselina:sloučenina obecného vzorce V jsou výhodně od asi 1:100 do asi 1:1.

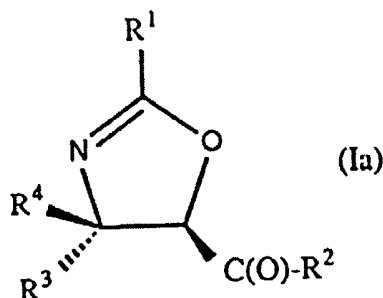
Reakce se výhodně provádí při teplotě od asi 0 °C do asi 200 °C a při tlaku od asi 100 do asi 500 kPa. Reakce se výhodně provádí pod atmosférou inertního plynu, jako je argon.

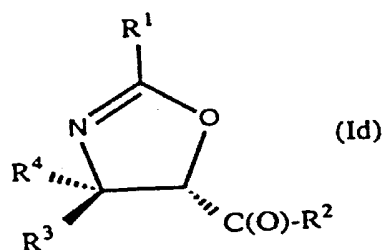
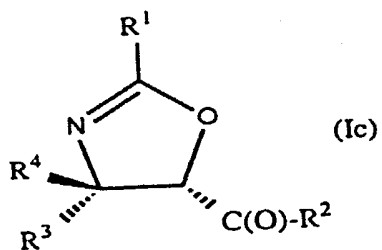
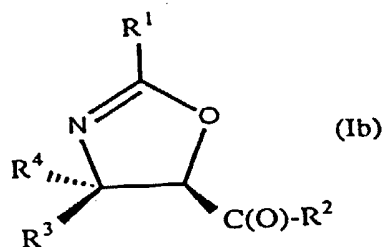
Výhodně se používají rozpouštědla, kterými jsou inertní, organická rozpouštědla, jako je toluen, tetrahydrofuran, acetonitril, benzen nebo xylén. Výhodně se používá takové množství rozpouštědla, které poskytuje koncentraci výchozích sloučenin obecného vzorce V asi 2,5 % hmotn., vztaheno na celkovou hmotnost rozpouštědla a sloučeniny obecného vzorce V.

Oxazolinový kruh sloučeniny vzorce I je číslován následovně:

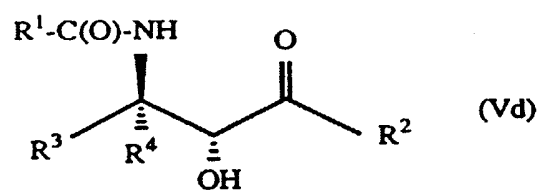
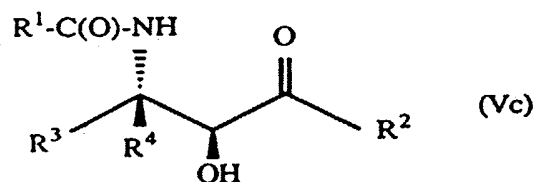
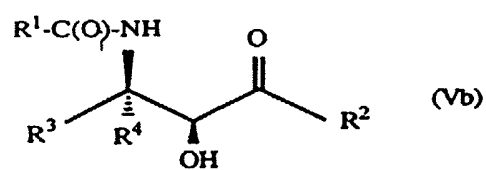
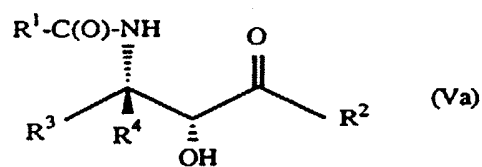


S ohledem na atomy uhlíku v poloze 4– a 5– mohou oxazolinové sloučeniny vzorce I existovat jako čtyři stereoizomery Ia, Ib, Ic a Id:





Sloučeniny vzorce V mohou také existovat jako čtyři stereoisomery vzhledem k uhlíkovým atomům v odpovídajících polohách. Tyto stereoisomery jsou následující sloučeniny vzorců Va, Vb, Vc a Vd:



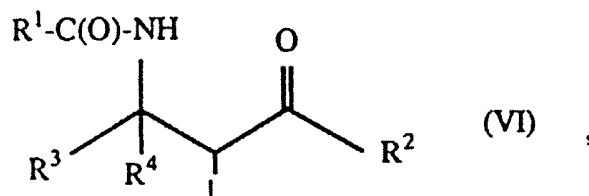
Požadovaný stereoisomer sloučeniny vzorce I může být, například, připraven předloženou dehydratační metodou použitím vhodného stereoisomeru výchozí sloučeniny vzorce V. Použití sloučeniny Va tak poskytne sloučeninu Ia, použití sloučeniny Vb poskytne sloučeninu Id, použití sloučeniny Vc poskytne sloučeninu Ic a použití sloučeniny Vd poskytne sloučeninu Ib. Je výhodné použít jediný stereoisomer výchozí sloučeniny V v předložené dehydratační metodě, i když je také možno použít stereoisomerní směsi. Použití sloučeniny Va pro přípravu sloučeniny Ia, zejména pro přípravu sloučeniny Ia, mající substituenty uvedené dále v části nazvané „Preferované sloučeniny“, je zvláště výhodné.

10 Metoda přeskupení

Oxazolinové sloučeniny vzorce I a jejich soli mohou být také připraveny metodou přeskupení, zahrnující stupeň kontaktu sloučeniny vzorce V nebo její soli, za přítomnosti báze, s aktivačním činidlem schopným aktivace hydroxylové skupiny sloučeniny vzorce V nebo její soli za intramolekulárního přeskupení a tvorby sloučeniny vzorce I nebo její soli, s tou podmínkou, že je-li R^1 fenyl a jeden z R^3 nebo R^4 je vodík, i) R^2 není ethoxy když druhý z R^3 nebo R^4 je ethoxykarbonyl, nebo ii) R^2 není methoxy, je-li druhý z R^3 nebo R^4 benzyl.

V metodě přeskupení podle předloženého vynálezu může být jako činidlo aktivační použita jakákoliv sloučenina schopná aktivace hydroxylové skupiny sloučeniny vzorce V a uskutečnění intramolekulárního přeskupení. Příklady aktivačních činidel zahrnují sulfonylhalogenidy jako jsou alkylsulfonylhalogenidy (např. methylsulfonylchlorid) nebo arylsulfonylhalogenidy (např. benzensulfonylchlorid nebo p-toluensulfonylchlorid), oxychlorid fosforečný (POCl_3), chlorid fosforečný (PCl_5) nebo thionylchlorid (SOCl_2). Molární poměry aktivační činidlo: sloučenina vzorce V jsou výhodně od asi 1:1 do asi 2:1.

Aktivace hydroxylové skupiny sloučeniny vzorce V nebo její soli může produkovat nové meziproduktové sloučeniny vzorce VI nebo její soli:



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají výše definovaný význam a L je odštěpitelná skupin jako je alkylsulfonyloxy (např. methylsulfonyloxy), arylsulfonyloxy (např. benzensulfonyloxy nebo p-toluensulfonyloxy), chlor nebo fosforoxyskupina ($\text{PO}_2\text{--}$ nebo PO--). Předložený vynález poskytuje výše uvedené nové sloučeniny vzorce VI a jejich soli, včetně všech jejich stereoisomerů, buď v podstatě prostých jiných stereoisomerů, nebo ve směsi s dalším zvoleným nebo všemi dalšími stereoisomery, s tou podmínkou, že když R^1 je fenyl, R^2 je methoxy a jeden z R^3 nebo R^4 je vodík a druhý benzyl, L neznamená chlor.

Báze, které mohou být použity, zahrnují organické báze jako jsou aminy (např. pyridin, triethylamin, diizopropylethylamin, lutidin nebo 1,8-diazabicyklo/5.4./undec-7-en), nebo lithiuhexamethyldisilazid nebo anorganické báze jako jsou uhličitany alkalických kovů (např. uhličitany draselný). Molární poměry báze:sloučenina vzorce V jsou výhodně větší než asi 2:1.

Reakce se výhodně provádí při teplotě od asi -20°C do asi 100°C , výhodně 0°C a při tlaku asi 1 atm. Reakce se výhodně provádí pod atmosférou inertního plynu jako je argon.

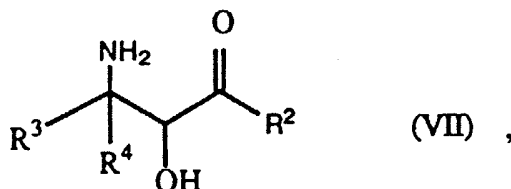
Výhodně se používají rozpouštědla, kterými jsou inertní organická rozpouštědla jako je chloroform, methylenchlorid, toluen, tetrahydrofuran, acetonitril nebo nejvýhodněji ta, která je bazickými organickými rozpouštědly schopnými fungovat jako je rozpouštědlo, tak jako báze pro předloženou metodu, jako je pyridin, triethylamin nebo lutidin. Výhodně se použije takové

množství rozpouštědla, které poskytne koncentraci sloučeniny vzorce V asi 10 % hmotn. vztaženo na spojenou hmotnost rozpouštědla a sloučeniny vzorce V.

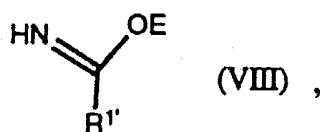
- Požadovaný stereoisomer sloučeniny vzorce I může například být připraven podle předložené metody přeskupení použitím vhodného stereoisomeru výchozí sloučeniny vzorce V. Použití sloučeniny vzorce Va tak poskytne sloučeninu vzorce Ic, použití sloučeniny Vb poskytne sloučeninu Ib, použití sloučeniny Vc poskytne sloučeninu Ia a použití sloučeniny Vd poskytne sloučeninu Id. Je výhodné použít jediný stereoisomer výchozí sloučeniny V v předložené metodě přeskupení i když je také možno použít stereoisomerní směsi. Použití sloučeniny Vc za vzniku sloučeniny Ia, zejména pro přípravu sloučeniny Ia, mající substituenty, které jsou uvedeny dále v části „Preferované sloučeniny, je zvláště preferováno.

Výměnná metoda

- Oxazolinové sloučeniny vzorce I, kde R^1 je $R^{1'}$, jak je definováno dále nebo jejich soli se také mohou připravit výměnnou metodou, zahrnují stupeň kontaktu sloučeniny následujícího obecného vzorce VII nebo její soli:



- kde R^2 , R^3 a R^4 mají výše definovaný význam, se sloučeninou následujícího vzorce VIII nebo její soli:



- kde $R^{1'}$ a E jsou nezávisle na sobě alkyl, alkenyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heterocyklo, s tou podmínkou, že je-li E ethyl, jeden z R^3 nebo R^4 je vodík a i) $R^{1'}$ je fenyl, R^2 není methoxy je-li druhý z R^3 nebo R^4 ethoxykarbonyl, a ii) R^1 je methyl, R^2 není 8-fenylmethoxy, je-li druhý z R^3 nebo R^4 2-methylpropyl.

- Jestliže se obě výchozí sloučeniny VII a VIII současně používají jako soli kyselin se skupinami NH_2 a HN , může být použita aminová báze jako je amoniak nebo organická aminová báze, pro tvorbu volné NH_2 a/nebo HN skupiny, aby reakce proběhla účinně. Jakákoliv aminová báze schopná tvorby volné NH_2 a/nebo HN skupiny(skupin). Terciární aminové báze jako je triethylamin, diizopropylethylamin, lutidin, pyridin nebo 1,8-diazabicyklo[5.4.1]undec-7-en jsou preferovány. Molární poměry aminové báze:sloučeniny vzorce VII jsou výhodně od asi 1:1 do asi 10:1.

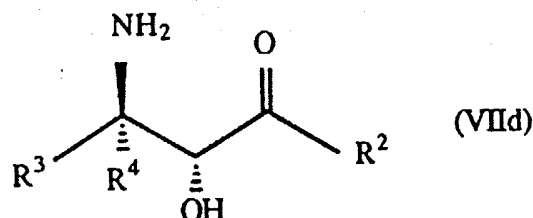
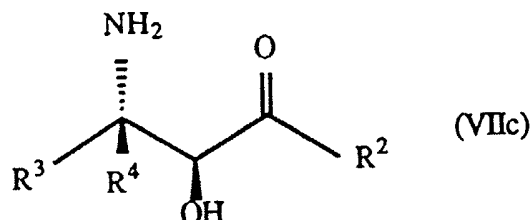
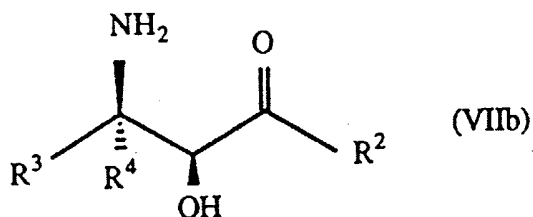
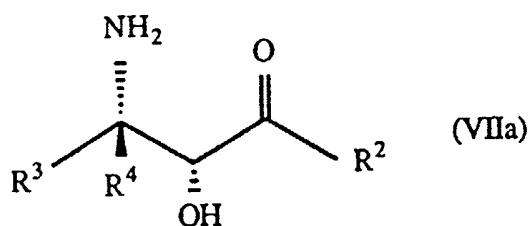
- Výchozí sloučeniny vzorce VII a jejich soli mohou být připraveny metodami takovými jako jsou popsány v patentu US 5 420 337, podané 12. listopadu 1992 Patelem a spol.; Commercon a spol., Tetrahedron Lett., 33(36), 5185–5188 (1992); Corey a spol.; Tetrahedron Lett., 32, 2857–2860 (1991); Ojima a spol., Tetrahedron, 48, 6985–7012 (1992) a Ojima a spol., Tetrahedron Lett., 33, 5737–5740 (1992), přičemž tyto práce jsou zde všechny zahrnuty jako reference. Výchozí sloučeniny vzorce VIII a jejich soli mohou být připraveny metodami, jako jsou metody popsané Kimballem a spol., Org. Synth. Coll, Vol. II, str. 284 (1943). Použití solí kyselin se sloučeninami vzorce VIII, například solí vytvořených s karboxylovými, sulfonovými nebo minerálními kyselinami, jako výchozích látek je preferováno, protože takové sloučeniny jsou relativně stabilní a snadno se s nimi manipuluje. Výše uvedené soli mohou být neutralizovány kontaktem s bází jak

byla diskutována již dříve. Molární poměry sloučeniny vzorce VIII: sloučenina vzorce VII jsou výhodně od asi 1:1 do asi 2:1.

5 Reakce se výhodně provádí při teplotě od asi 0 °C do asi 100 °C a při tlaku asi 1 atm. Reakce se výhodně provádí pod inertní atmosférou jako je argon nebo dusík.

10 Preferovanými používanými rozpouštědly jsou inertní organická rozpouštědla jako je toluen, tetrahydrofuran, dichlormethan, 1,2-dichlormethan nebo chloroform. Množství použitého rozpouštědla výhodně poskytuje koncentraci výchozí sloučeniny vzorce VII asi 6 % hmotn. vztaheno na celkovou hmotnost rozpouštědla a sloučeniny vzorce VII.

Sloučeniny vzorce VII mohou, stejně jako sloučeniny vzorce V existovat jako čtyři stereoisomery s ohledem na uhlíkové atomy v odpovídajících polohách. Tyto stereoisomery jsou sloučeniny VIIa, VIIb, VIIc a VIId:



15

Požadovaný stereoisomer sloučeniny vzorce I může například být připraven podle předložené výměnné metody použitím vhodného stereoisomeru výchozí sloučeniny vzorce VIII. Použití sloučeniny VIIa poskytne sloučeninu Ia, použití sloučeniny VIIb poskytne sloučeninu Id, použití sloučeniny VIIc poskytne sloučeninu Ic a použití sloučeniny VIId poskytne sloučeninu Ib. Je výhodné použít jediný stereoisomer výchozí sloučeniny VII v předložené výměnné metodě, i když je také možno použít stereoisomerní směsi.

20

Použití sloučeniny VIIa pro přípravu sloučeniny Ia, zejména pro přípravu sloučeniny Ia, mající substituenty uvedené dále v části nazvané „Preferované sloučeniny“, je výhodné.

Příprava oxazolinových sloučenin vzorce II a jejich solí

5

Oxazolinové sloučeniny vzorce II a jejich soli mohou být připraveny z oxazolinových sloučenin vzorce I a jejich solí konverzí skupiny $-C(O)-R^2$ na skupinu $-C(O)-OH$.

10

Může být použito jakékoliv činidlo schopné výše uváděné konverze. Například, je-li R^2 alkoxy jako je methoxy nebo ethoxy, může být sloučeniny vzorce I nebo její sůl dealkylována za vzniku sloučeniny vzorce II použitím vhodného nukleofilního činidla, jako je sůl alkalického kovu nebo kovů alkalických zemin methanthiolu. Alternativně může být použita hydrogenace, například pro převedení skupin jako je benzyloxykarbonyl nebo karboxyl, použitím hydrogenačního činidla, například, vodíku a hydrogenačního katalyzátoru jako je palladium.

15

Výhodně se konverze skupiny $-C(O)-R^2$ na karboxylovou skupinu provádí hydrolýzou. Jako hydrolyzační činidlo může být použita jakákoliv sloučenina schopná účinné hydrolýzy. Příklady hydrolyzačních činidel zahrnují vodné báze jako jsou hydroxidy (např. hydroxidy kovů jako je hydroxid barnatý, nebo výhodně hydroxidy alkalických kovů jako je hydroxid sodný, lithný nebo draselný). Molární poměry báze: sloučenina vzorce I jsou výhodně od asi 1:1 do asi 3:1. Molární poměry voda: sloučenina vzorce I jsou výhodně od asi 1:1 do asi 100:1.

20

Reakce se výhodně provádí při teplotě od asi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a při tlaku od asi 1 atm. Hydroxidové zmýdelnění sloučeniny vzorce I nebo její soli, kde R^2 je $-N(R^5)(R^6)$ se výhodně provádí při vyšších teplotách výše uvedeného teplotního rozsahu, nebo při teplotách výše uvedeného teplotního rozsahu, nebo při teplotách výše uvedeného teplotního rozsahu, nebo při teplotách přibližujících se nebo při teplotě refluxu použitého kapalného média. Reakce se výhodně provádí pod atmosférou dusíku, argonu nebo vzduchu.

25

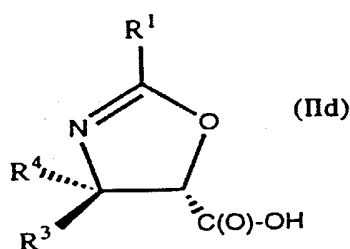
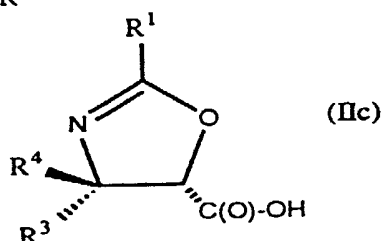
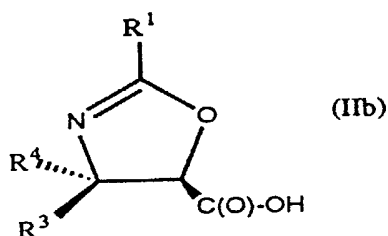
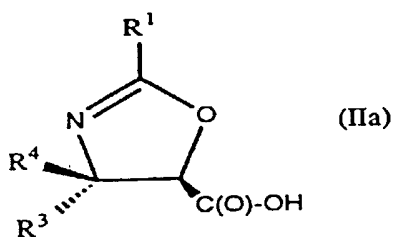
Rozpouštědla mohou být zvolena z organických a anorganických kapalin jako je voda, alkoholy, toluen, tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril nebo dimethylformamid nebo její směsi. Směs vody a organické kapaliny jako je tetrahydrofuran se výhodně používá jako rozpouštědlo. Množství použitého rozpouštědla výhodně poskytuje koncentraci výchozí sloučeniny vzorce I asi 7 % hmotn. vztaženo na spojenou hmotnost rozpouštědla a sloučeniny vzorce I.

30

35

Předložený vynález také poskytuje nové sloučeniny vzorce II a jejich soli, zahrnující všechny její stereoisomery, buď v podstatě prosté jiných stereoizomerů, nebo ve směsi s jiným vybraným nebo všemi dalšími stereoisomery s tou podmínkou, že R^1 je fenyl a jeden z R^3 nebo R^4 je vodík, druhý z R^3 nebo R^4 není $COOH$. Jako oxazoliny vzorce I, oxazoliny vzorce II mohou existovat jako čtyři stereoisomery vzhledem k atomům uhlíku v poloze 4- a 5-. Tyto stereoisomery jsou následující sloučeniny IIa, IIb, IIc a IId:

40



Oxazoliny vzorce IIa a jejich soli jsou preferovány, zejména ty sloučeniny vzorce IIa, které mají substituenty uvedené dále v části nazvané „Preferované sloučeniny“.

5

Stereokonfigurace výchozí sloučeniny vzorce I nebo její soli může být uchována a/nebo změněna v předložené metodě. Tak například hydrolyza sloučeniny vzorce I, mající substituenty, které jsou v poloze cis vzhledem ke každému jinému v polohách 4 a 5, může probíhat za vzniku sloučeniny vzorce II, mající odpovídající ciskonfiguraci, sloučeniny vzorce II, mající odpovídající trans konfiguraci, kde karboxylový substituent v poloze 5 je invertován vzhledem k výchozí sloučenině, nebo směs výše uvedených cis a trans sloučenin. Báze, které, jsou-li použity pro hydrolyzu, deprotonují atom uhlíku, přes který je skupina $-C(O)-R^2$ navázána a které následně reprotonují výše uvedený uhlík z opačné strany kruhového systému, vedou k inverzi stereokonfigurace. Příklady takovýchází zahrnují ty, které jsou popsány výše nebo sloučeniny alkalických kovů jako je uhličitán draselný, aminové báze nebo kov jako je alkalický kov nebo kov alkalické zeminy, alkoxidy, kde tyto mohou být vytvořeny před jejich přidavkem nebo in situ (například přidavkem metalačního činidla jako je n-butyllithium spolu s alkanolem jako je ethanol).

15

Jestliže se stereokonfigurace během předloženého způsobu invertuje, sloučenina vzorce I, mající invertovanou stereokonfiguraci vzhledem k výchozí sloučenině vzorce I může být vytvořena jako meziprodukt (tj. epimerizací). Například, jestliže výchozí sloučenina vzorce I má substituenty v polohách 4 a 5, které jsou v cis poloze jeden ke druhému, odpovídající trans sloučenina vzorce I kde substituent $-C(O)-R^2$ v poloze 5 se invertuje vzhledem k výchozí sloučenině, může být vytvořena jako meziprodukt během hydrolyzy. Výše uvedená inverzní metoda je také zahrnuta do rozsahu předloženého vynálezu.

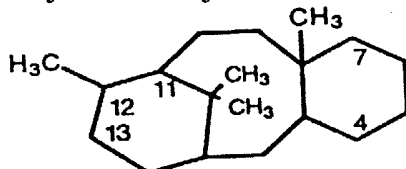
25

Kopulace pro přípravu taxanů nesoucích postranní oxazolinový řetězec vzorce III a jejich soli

- 5 Taxany nesoucí postranní řetězec vzorce III nebo jejich soli mohou být připraveny metodou, zahrnující stupeň kontaktu oxazolinové sloučeniny vzorce II nebo její soli, s taxanem, majícím hydroxylovou skupinu přímo navázanou k C-13, nebo její soli, za přítomnosti kopulačního činidla. Výhodné je použít oxazolinu vzorce IIa nebo jejich soli k předložené metodě, zejména sloučeniny vzorce IIa, mající ty substituenty, které jsou uvedeny v části nazvané „Preferované sloučeniny“, uvedené dále.

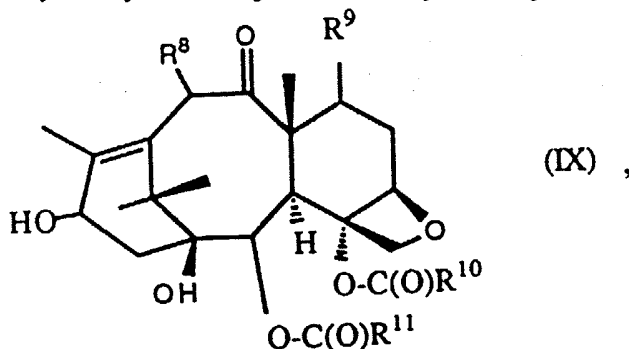
10

Taxany jsou sloučeniny, obsahující strukturu jádra:



- 15 kde tato jaderná struktura může být substituována a může obsahovat ethylenické nenasycení ve svém kruhovém systému jako je popsáno výše. V předložené metodě může být použit jakýkoliv taxan, obsahující hydroxylovou skupinu přímo navázanou k C-13 sloučeniny, nebo jeho sůl (jako je alkoxidová sůl kovu s C-13 hydroxylovou skupinou). Taxanový výchozí materiál použitý v této metodě podle předloženého vynálezu může být sloučenina jak je popsána v evropské patentové publikaci EP 400971, zahrnuté zde jako odkaz, nebo její může být sloučenina, obsahující taxanovou skupinu popsanou výše a připravená postupy popsány v nebo analogickými k patentu US 5 254 580, nebo v patentu US 52 72 171 Ueda a spol., které jsou zde obě zahrnuty jako reference. Příklady takových taxanů jsou sloučeniny následujícího vzorce IX:

20



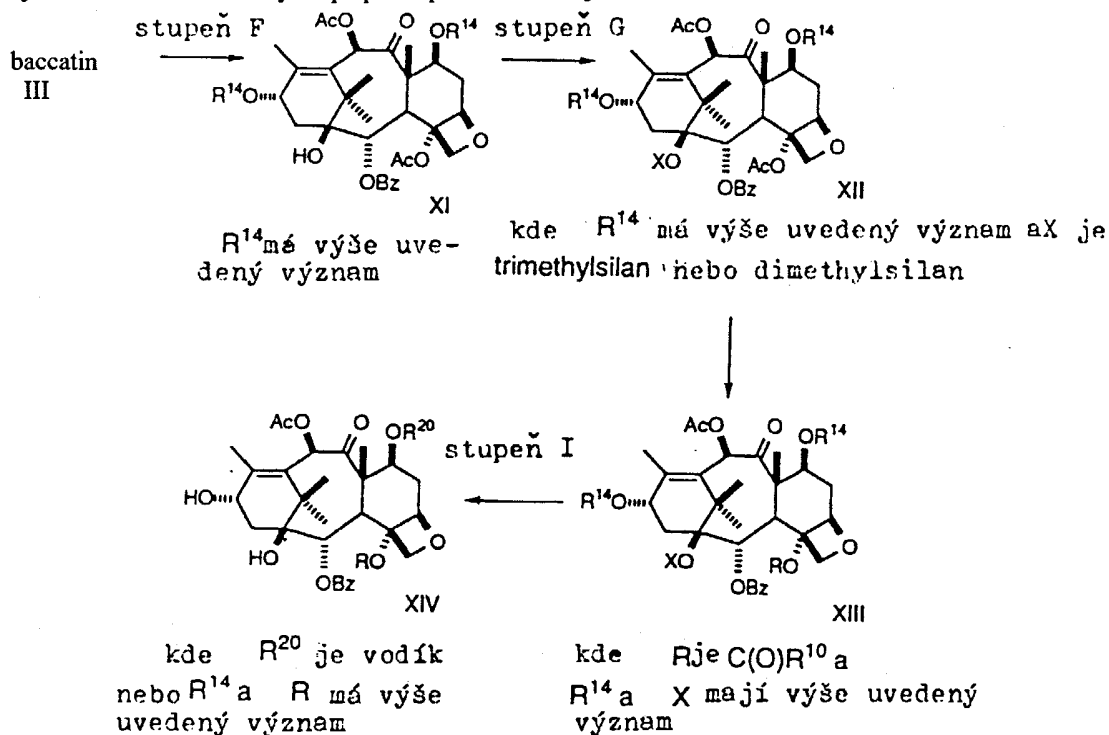
kde

- R^8 je vodík, hydroxyl, $R^{14}-O-$, $R^{15}-C(O)-O-$ nebo $R^{15}-O-C(O)-O-$,
 25 R^9 je vodík, hydroxyl, fluor, $R^{14}-O-$, $R^{15}-C(O)-O-$ nebo $R^{15}-O-C(O)-O-$,
 R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, $R^{16}-O-$, aryl nebo heterocyklo,
 R^{14} je hydroxyl chránící skupina a
 R^{15} je vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heterocyklo,
 30 R^{16} je alkyl,
 nebo jejich soli.

- Všechny stereokonfigurace nespecifikovaných chirálních center sloučeniny vzorce IX jsou uvažovány pro použití v kopulační metodě podle předloženého vynálezu. Použití jediného stereo-
 35 isomeru je preferováno i když je možno použít jejich směsi. 7-Trialkylsilyl-baccatinové sloučeniny III jsou jedněmi ze sloučenin výhodně používaných jako výchozí materiál vzorce IX, nejvýhodněji se používají 7-trimethylsilylbaccatin III nebo 7-triethylsilylbaccatin III.

Další sérií sloučenin, které jsou výhodnými výchozími materiály vzorce IX jsou sloučeniny, kde R^8 je $OC(O)CH_3$, R^9 je hydroxyl nebo hydroxyl chránící skupina, např. O-trimethylsilyl nebo O-triethylsilyl; R^{10} má výše uvedený význam mimo metylu a R^{11} je aryl např. benzyl. Poslední z uvedených sloučenin jsou považovány za nové spolu s metodami jejich příprav, y které jsou uvedeny dále. Zvláště preferované jsou ty výše uvedené sloučeniny, kde R^{10} je cykloalkyl nebo OR^{16} .

Výše uvedené sloučeniny se připraví podle následujícího reakčního schéma:



10

Stupeň F

Baccatin III je chráněn v místech C-7 a C-13 reakcí se vhodným činidlem jako je halogenalkylsilan, např. trimethyl nebo triethyl, 2,2,2-trichlorethylchlorformiát nebo karbobenzylloxy. Může být použito jakékoliv rozpouštědlo- inertní, organické-, ve kterém je baccatin III rozpustný jako je THF, DMF, $MeCl_2$ a dioxan. Reakce se provádí za přítomnosti terciární aminové báze jako je pyridin nebo imidazol. Reakční teplota se může měnit od $-30^\circ C$ do teploty místnosti s C-7 substitucí probíhající výhodně při $-30^\circ C$ až $0^\circ C$ a C-13 při $0^\circ C$ až teplotě místnosti. Koncentrace reaktantu chránící skupiny je výhodně v molárním přebytku (1-10) pro uskutečnění jak C-7, tak C-13 substituce.

20

Stupeň C

Meziprodukt XI se potom chrání na hydroxy v poloze C-1 reakcí s trimethylsilanem nebo výhodně dimethylsilanem, např. chlortrimethylsilanem nebo výhodně chlordinethylsilanem, v např. DMF, THF, dioxanu nebo různých etherech. Ve stupni F se reakce výhodně provádí za přítomnosti terciární báze aminové jako je imidazol nebo pyridin. Teplota se může měnit od $-30^\circ C$ do teploty místnosti a výhodně činí $0^\circ C$ (přibližně).

30

Stupeň H

A) Meziprodukt XII se potom redukuje na C-4 na hydroxy reakcí se vhodným redukčním činidlem jako je Red-Al nebo lithiualuminiumhydrid. Redukční činidlo je obvykle přítomno v molárním přebytku (1-5 ekvivalentů). Reakčním rozpouštědlem může být THF, dioxan nebo

různé vhodné ethery a reakční teplota se pohybuje mezi $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, kdy preferovaná je teplota $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- 5 B) Meziprodukt vzorce XIII z (A), kde C-4 je hydroxy, se konvertuje na vhodný C-4 substituent reakcí se vhodným acylchloridem, anhydridem kyseliny nebo směsným anhydridem, např. akryloylchloridem, benzoylchloridem, cykloalkylkarbonylchloridem, alkylchlorformiátem, za přítomnosti aniontu alkalického kovu (Li, Na nebo K) sekundární aminové báze. Reakční rozpouštědla zahrnují TRF, dioxan atd. Teplota může být v rozmezí od $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty místnosti a výhodně asi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

10

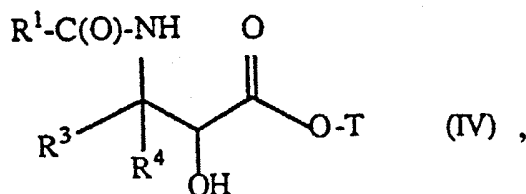
Stupeň I

- 15 A) Meziprodukt XIII ze stupně H(B) se potom zbaví chránicích skupin reakcí s pyridinium-fluoridem (vodný fluorovodík v pyridinu) v acetonitrilu s následujícím zpracováním tetrabutylamoniumfluoridem v THF nebo fluoridem cesným v THF. Potom se směs zředí v alkoholu, promyje mírnou organickou nebo anorganickou kyselinou a izoluje.

- 20 B) Potom může být zaveden do XIV C-7 chránicí hydroxyskupina jako ve stupni F s reakčními parametry uváděnými jako výhodné pro C-7 substituci.

- Potom může být vhodný postranní řetězec zaveden na C-13 novým postupem zde popsaným nebo alternativně via Holtonova metoda, jak je popsáno v patentech UA 5 227 400, 5 175 315 a 5 229 526, které jsou zde zahrnuty jako reference.

- 25 Novými konečnými produkty podle předloženého vynálezu tak jsou sloučeniny vzorce IV



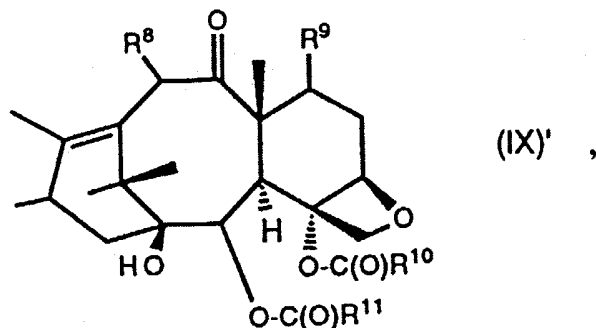
kde

R^1 je R^5 , $\text{R}^7\text{-O-}$, $\text{R}^7\text{-S-}$ nebo $(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{N-}$,

R^3 a R^4 jsou nezávisle R^5 , $\text{R}^5\text{-O-C(O)-}$ nebo $(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{N-C(O)-}$,

- 30 R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heterocyklo,

a T je skupina vzorce IX'



kde

- 35 R^8 je vodík, hydroxyl, $\text{R}^{14}\text{-O-}$, $\text{R}^{15}\text{-C(O)-O-}$ nebo $\text{R}^{15}\text{-O-C(O)-O-}$,

R^9 je vodík, hydroxyl, fluor, $\text{R}^{14}\text{-O-}$, $\text{R}^{15}\text{-C(O)-}$ nebo $\text{R}^{15}\text{-O-C(O)-O-}$,

R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, R^{16} -O-aryl nebo heterocyklo,

R^{14} je hydroxyl chránící skupina a

R^{15} je vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heterocyklo,

- 5 R^{16} je alkyl s podmínkou, že R^{10} není methyl,
nebo jejich soli nebo hydráty.

Preferované sloučeniny

- 10 Zvláště jsou z nových sloučenin vzorce IV preferovány ty sloučeniny, kde R^{10} je cykloalkyl nebo OR^{16} . Nejpreferovanější z nových sloučenin vzorce IV jsou ty sloučeniny, kde R^{10} je cykloalkyl, R^1 je aryl, výhodně fenyl, nebo alkoxy, výhodně *tert*.butyloxy, R^3 je aryl, výhodně fenyl, heterocyklo – výhodně 2- nebo 3-furanyl nebo thienyl, izobutenyl, 2-propenyl, izopropyl nebo $(CH_3)_2CH-$, R^4 je vodík, R^8 je výhodně hydroxyl nebo alkylkarbonyloxy např. acetyloxy, R^9 je
15 hydroxy a R^{11} je aryl, výhodně fenyl.

- Jako kopulační činidlo v předložené metodě může být použita jakákoliv sloučenina schopná provedení esterifikace C-13 hydroxyskupiny, nebo její sůl, výchozí taxanu přes karboxylovou skupinu oxazolinu vzorce II nebo jeho soli. Příklady kopulačních činidel zahrnují sloučeniny tvořící aktivovaný oxazolinový ester (například 1-hydroxybenzotriazol nebo N-hydroxysukcinimid) nebo anhydrid (například chlorid kyseliny jako je pivaloylchlorid nebo bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosfochlorid), při kontaktu s oxazolinem vzorce II, zejména kopulační činidla zahrnují sloučeninu jako je karbodiimid (např. dicyklohexylkarbodiimid (CDD), 1,3-diisopropylkarbodiimid (DIC) nebo 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid), bis-
25 (2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfochlorid, karbonyldimidazol (CDI), pivaloylchlorid nebo 2,4,6-trichlorbenzoylchlorid. Výše uvedené sloučeniny se výhodně používají spolu se sloučeninou jako je 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) nebo N-hydroxysukcinimid (HO-Su) nebo amin jako je triethylamin, pyridin nebo pyridin substituovaný v poloze 4- $N(R^{16})(R^{17})$, kde R^{16} a R^{17} jsou nezávisle vybrány ze skupiny, zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl nebo
30 heterocyklo (za vzniku sloučeniny jako je 4-dimethylaminopyridin (DMAP)), nebo kde R^{16} a R^{17} spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocykloskupinu (za vzniku sloučeniny jako je 4-morfolinopyridin nebo 4-pyrrolidino pyridin). Molární poměry kopulační činidlo: výchozí taxan jsou výhodně od asi 1:1 do asi 2:1 – Molární poměry oxazoli vzorce II: výchozí taxan, jsou výhodně od asi 1:1 do asi 2:1.

- 35 Reakce se výhodně provádí při teplotě od asi 0 °C do asi 140 °C a tlaku asi 1 atm. Reakce se výhodně provádí pod atmosférou inertního plynu jako je argon.

- 40 Výhodnými používanými rozpouštědly jsou inertní organické kapaliny jako je toluen, acetonitril, 1,2-dichlorethan, chloroform, tetrahydrofuran, pyridin, methylenchlorid nebo dimethylformamid. Množství použitého rozpouštědla výhodně poskytuje koncentrace výchozí taxanu asi 20 % hmotn. vztaženo na celkovou hmotnost rozpouštědla a taxanové sloučeniny.

- 45 Stereokonfigurace substituentů v polohách 4 a 5 výchozího oxazolinu mohou být zachovány a/nebo invertovány na kopulovaném produktu vzorce III, například epimerizací z *cis* na *trans*, kdy byl substituent v poloze 5 invertován vzhledem k výchozímu materiálu.

- Předložený vynález také poskytuje nové taxany, nesoucí oxazolinový postranní řetězec vzorce III a jejich soli, včetně všech jejich stereoisomerů, buď v podstatě prosté jiných stereoisomerů, nebo
50 ve směsi s jiným zvoleným nebo všemi stereoisomery.

Otevření kruhu za vzniku taxanů vzorce X a jejich solí

Taxany vzorce X nesoucí postranní řetězec nebo jejich soli mohou být připraveny z taxanů nesoucích oxazolinový postranní řetězec vzorce III nebo jejich solí, metodou zahrnující stupeň kontaktu taxanu vzorce III nebo jeho soli s vodnou kyselinou schopnou otevření kruhu oxazolinové skupiny navázané přes C-13 taxanové skupiny uvedené taxanové sloučeniny ve vzniku odpovídající sloučeniny vzorce X nebo její soli.

Jakákoliv vodná kyselina schopná výše uvedeného otevření kruhu může být použita v metodě podle předloženého vynálezu. Příklady kyselin, otevírajících kruh zahrnují karboxylové kyseliny jako je kyselina octová nebo trifluoroctová, nebo výhodně minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina fluorovodíková nebo kyselina sírová ve vodě. Molární poměry kyseliny otevírající kruh: sloučeniny vzorce III jsou výhodně do asi 1:1 do asi 10:1. Molární poměry voda:sloučenina vzorce III jsou výhodně od asi 1:1 do asi 100:1.

Reakce otevření kruhu se výhodně provádí při teplotě od asi -20°C do asi 40°C a při tlaku asi 1 atm. Reakce se výhodně provádí pod atmosférou dusíku, argonu nebo vzduchu.

Výhodnými použitými rozpouštědly jsou inertní organické kapaliny samotné nebo ve směsi s vodou mako je tetrahydrofuran, alkoholy (výhodně nižší alkoholy jako je methanol), dioxan, toluen, acetonitril nebo jejich směsi. Množství použitého rozpouštědla výhodně poskytuje koncentraci výchozí sloučeniny vzorce III asi 5 % hmotn., vztaheno na celkovou hmotnost rozpouštědla a sloučeniny vzorce III.

Preferované provedení předloženého vynálezu dále zahrnuje stupeň deprotektce jedné nebo více skupin, zejména pro volné hydroxylové skupiny, na taxanové skupině pro přípravu taxanů vzorce X. Deprotektce může být například provedena před nebo následně po, nebo současně s, výše uvedenou metodou otevírající kruh použitím deprotektčního činidla. Jako deprotektční činidlo může být použita jakákoliv sloučenina schopna deprotektce. Například kyseliny jako je kyselina fluorovodíková nebo vodné protické kyseliny nebo tetra-alkylamoniumfluoridy jako je tetra-*n*-butylamoniumfluorid, mohou být použity pro odstranění silyl chránících skupin, benzylové chránící skupiny mohou být odstraněny hydrogenací, trichlorethoxykarbonylové skupiny mohou být odstraněny kontaktem se zinkem a acetalové nebo ketalové chránící skupiny mohou být odstraněny použitím protických kyselin nebo Lewisových kyselin.

Výhodné provedení předloženého vynálezu zahrnuje současně otevření kruhu a deprotektce jedné nebo více hydroxylových skupin na struktuře taxanového kruhu, zejména na C-7. Zvláště výhodné provedení zahrnuje stupeň současného otevření kruhu a deprotektce použitím kyseliny (např. minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková) schopné provedení obou reakcí. Například použití kyseliny za výše popsaných reakčních podmínek popsaných výše pro otevření kruhu, může uvolnit současně otevření kruhu a deprotektci kyselinou odštěpitelných hydroxyl chránících skupin na C-7 jako je trialkylsilyl (např. trimethylsilyl nebo triethylsilyl).

Předložený vynález také poskytuje nové meziprodukty vzorce X a soli těchto sloučenin vytvořené během otevření kruhu a, popřípadě deprotektce, včetně všech jejich stereoisomerů, buď v podstatě prostých jiných stereizomerů, nebo ve směsi s jiným vybraným nebo všemi ostatními substituenty.

Kontakt s báží za vzniku taxanů vzorce IV a jejich solí

Zpracování sloučeniny vzorce X nebo její soli s báží poskytne sloučeninu vzorce IV nebo její sůl. V metodě podle předloženého vynálezu může být poskytnuta jakákoliv báze, umožňující migraci acylové skupiny $\gamma\text{-C(O)-R}^1$ na aminoskupinu -NH_2 , čímž dojde ke tvorbě sloučeniny vzorce IV nebo její soli.

Příklady bází zahrnují hydrogenuhličitan alkalických kovů jako je hydrogenuhličitan sodný nebo hydrogenuhličitan draselný. Molární poměry báze: sloučenina vzorce X jsou výhodně od asi 1:1 do asi 5:1.

- 5 Reakce se výhodně provádí při teplotě od asi -20°C do asi 80°C a při tlaku 1 atm. Reakce se výhodně provádí pod atmosférou argonu, dusíku nebo vzduchu.

- Výhodně se používají rozpouštědla, kterými jsou organické inertní kapaliny samotné nebo ve směsi s vodou jako je tetrahydrofuran, alkoholy (výhodně nižší alkanoly jako je methanol),
10 toluen, acetonitril, dioxan nebo jejich směsi. Množství použitého rozpouštědla výhodně poskytuje koncentraci sloučeniny vzorce X od asi 1 do asi 5 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost rozpouštědla a sloučeniny vzorce X.

- Deprotekce chráněných skupin může být provedena současně s, nebo následně po použití báze, i
15 když deprotekce před kontaktem s bází, zejména současně s otevřením kruhu, se používá výhodně, jak je popsáno výše.

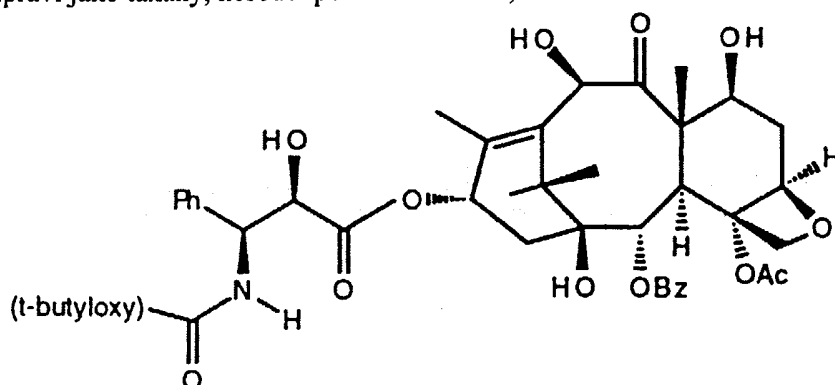
Separace

- 20 Produkty metod podle předloženého vynálezu mohou být izolovány a čištěny, například, metodami jako je extrakce, destilace, krystalizace a sloupcová chromatografie.

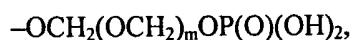
Taxanové produkty nesoucí postranní řetězec

- 25 Taxany vzorce IV nesoucí postranní řetězec a jejich soli připravené metodami podle předloženého vynálezu jsou samy o sobě farmakologicky aktivní nebo to jsou sloučeniny, které mohou být převedeny na farmakologicky aktivní produkty. Farmakologicky aktivní taxany jako je taxol, mohou být použity jako protinádorová činidla pro léčení pacientů postižených rakovinou jako je rakovina prsu, vaječníků nebo plic, melanom nebo leukemie. Použitelnost takových taxonů,
30 nesoucích postranní řetězec byla popsána například v evropské patentové publikaci č. 400971, patentu US 4 876 399, patentu US 4 857 653, patentu US 4 814 470, patentu US 4 924 012, patentu US 4 924 011, patentu US 5 272 171, Chem a spol., a patentu US 5 272 171 podané 24. listopadu 1992, Ueda a spol., které jsou zde citovány jako odkazy.

- 35 Taxotery, mající strukturu vedenou dále, nebo zejména taxol, mající strukturu uvedenou výše, se výhodně připraví jako taxany, nesoucí postranní řetězec, vzorce IV:

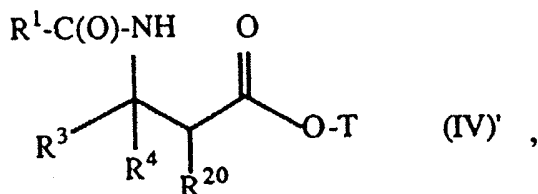


- Solváty jako hydráty, reaktantů nebo produktů mohou být použity nebo připraveny podle potřeby
40 v jakékoliv z metod podle předloženého vynálezu. Do rozsahu předloženého vynálezu také spadají ve vodě rozpustné formy proléčiv sloučenin vzorce IV. Takové formy proléčiv sloučenin vzorce IV jsou produkovány zavedením v poloze C-7 nebo C-10 a/nebo v poloze 2' postranního řetězce, fosfonoxyskupiny obecného vzorce



kde m je 0 nebo celé číslo od 1 do 6 včetně.

Nová proléčiva mají vzorec IV'



kde

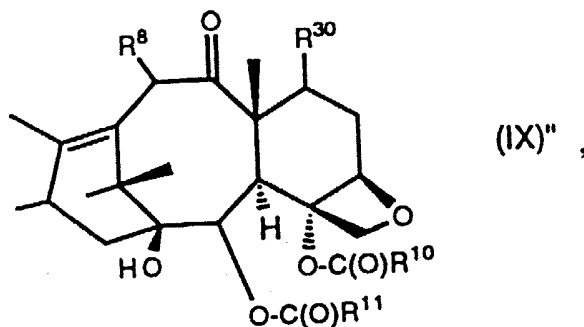
R^1 je R^5 , $\text{R}^7\text{-O-}$, $\text{R}^7\text{-S-}$ nebo $(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{N-}$,

R^3 a R^4 jsou nezávisle R^5 , $\text{R}^5\text{-O-C(O)-}$ nebo $(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{N-C(O)-}$,

R^5 a R^6 jsou nezávisle vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heterocyklo a

R^7 je alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heterocyklo a

T je skupina vzorce IX

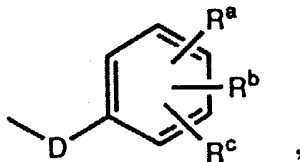


kde

R^8 je vodík, hydroxyl, $\text{R}^{14}\text{-O-}$, $\text{R}^{15}\text{-C(O)-O-}$, $\text{R}^{15}\text{-O-C(O)-O-}$ nebo $\text{-OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP(O)(OH)}_2$,

R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, $\text{R}^{16}\text{-O-}$, aryl nebo heterocyklo,

R^{20} je vodík, $\text{-OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP(O)(OH)}_2$, -OC(O)R^{21} nebo -OC(O)OR^{21} , kde R^{21} je $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl popřípadě substituovaný jedním až šesti atomy halogenu, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyl nebo radikál vzorce



kde D je vazba nebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl a R^a , R^b a R^c jsou nezávisle vodík, amino, $\text{C}_1\text{-C}_6$ mono- nebo di-alkylamino, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl nebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy,

R^{14} je hydroxychránicí skupina,

R^{16} je alkyl,

R^{30} je vodík, hydroxy, fluor, $\text{-OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP(O)(OH)}_2$ nebo -OC(O)OR^{21} , kde R^{21} má výše uvedený význam.

R^{15} je vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo heterocyklo,

m je 0 nebo celé číslo od 1 do 6 včetně s tou podmínkou, že alespoň jeden z R^8 , R^{20} a R^{30} je $-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ a R^{10} není methyl,

a jejich soli báze s fosfonoxyskupinou.

- 5 Preferované sloučeniny vzorce IV' zahrnují ty, kde R^{10} je cykloalkyl nebo OME nebo OEt, R^1 je alkyl, výhodně fenyl nebo heterocyklo, výhodně furyl nebo thienyl nebo alkenyl výhodně propenyl nebo izobutenyl, R^4 je vodík, R^8 je hydroxy nebo alkylkarbonyloxy, výhodně acetyloxy, R^{11} je aryl výhodně fenyl, R^{20} je $-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ nebo $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{21}$, kde R^{21} je ethyl nebo N-propyl, R^{30} je $-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ a m je 0 nebo 1.

10 Fosfonoxyskupina se normálně zavádí po syntéze konečného produktu vzorce IV dalším postupem popsáným v USSN 08/108015, podáno 17. srpna 1993, zahrnutým zde jako odkaz.

- 15 Při přípravě výše uvedených nových proléčiv se vytvářejí za reakčních podmínek obecně uvedených v USSN 08/008015 různé nové meziprodukty. Sloučeniny vzorce IV jsou používány jako výchozí materiály, jestliže není žádoucí, aby byly hydroxyskupiny blokovány. Vhodně chráněné sloučenina vzorce VI, kde jsou přítomny reaktivní hydroxyskupiny buď v poloze 2', nebo 7 nebo 10 nebo ve více polohách, se nejprve připojí k odpovídajícímu methylthiomethyletheru $/-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{SCH}_3/$. Potom v závislosti na hodnotě m , může být ether připojen ke chráněnému fosfonooxymethyletheru různými kroky uvedenými ve zmíněném U.S.S.N. Fosfono-chránič
- 20 skupina(y) a hydroxy-chránič skupiny mohou být potom odstraněny obvyklými technikami.

- Volná kyselina může pak být převedena na požadovanou sůl s bází obvyklými technikami, zahrnujícími kontakt volné kyseliny s kovovou bází nebo s aminem. Vhodné kovové báze
- 25 zahrnují hydroxy, uhličitany a hydrogenuhličitany sodné, draselné, lithné, vápenaté, barnaté, hořečnaté a zinečnaté a hlinité, a vhodné aminy zahrnují triethylamin, amoniak, lysin, arginin, N-methylglukamin, ethanolamin, prokain, benzathine, dibenzylamin, tromethamin (TRIS), chlorprokain, cholin, diethanolamin, triethanolemin a podobně. Sole s bázemi mohou být dále čištěny chromatografií s následující lyofilizací nebo krystalizací.

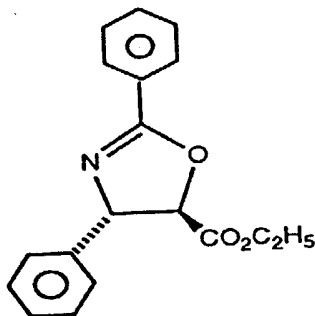
- 30 Produkty mohou být podávány buď orálně, nebo parenterálně podle poznatků uvedených ve výše zmíněné patentové přihlášce (08/108015). Sloučeniny vzorce IV a IV' jsou nová protinádorová činidla vykazující in vitro cytotoxicitu vůči buněčným liniím karcinomu lidského kolonu HCT-116 a HCT-116/VM46 a plicního karcinomu M109.

- 35 Předložený vynález je dále popsán blíže následujícími příklady, které jsou míněny jako ilustrativní a v žádném případě jej nikterak neomezuji, rozsah vynálezu je stanoven připojenými nároky.

40 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava ethylesteru kyseliny (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylové

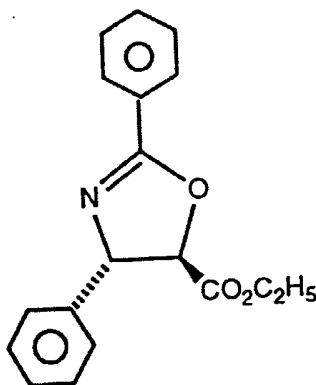


45

Ethylester (2R,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinu (0,104 g, 0,332 mmol) se vloží do 10ml lahvičky sušené v sušárně, profouknuté argonem a suspenduje se v toluenu (5,0 ml). Přidá se kyselina pyridinium-p-toluensulfonová (PPTS) (42 mg, 0,167 mmol). Po míchání při teplotě místnosti po asi 1 hodinu se směs zahřeje na teplotu refluxu. Při zahřívání se získá čirý homogenní roztok. Po 1 hodině zahřívání se reakční směs zakalí. TLC po 16,5 hodinách zahřívání ukazuje, že reakce proběhla úplně (1:1 ethylacetát (EtOAc): hexan, PMA (kyselina fosfomolybdenová)/ethanol, ultrafialové záření (UV)).

Reakční směs se zředí 10 ml chloroformu, promyje se 5 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného, suší nad síranem sodným, filtruje a zahuštěním se získá 97,8 mg nažloutlého oleje (výtěžek = 100 %). ¹H NMR ukazuje, že byl získán trans-oxazolinový titulní produkt s pouze malým množstvím nečistot (<<5 %), z nichž žádná neodpovídá odpovídajícímu cis-oxazolinu.

Příprava ethylesteru kyseliny (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylové



Ethylester (2S,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinu (0,100 g, 0,319 mmol) se vloží do plamenem sušené, argonem profouknuté 5ml baňky, rozpustí se v pyridinu (1,0 ml) a ochladí na 0 °C. Po kapkách se přidá methylsulfonylchlorid (38 mg, 0,335 mmol) a nažloutlý roztok se míchá při 0 °C 1 3/4 hodiny a potom se ohřeje na teplotu místnosti. Chromatografie na tenké vrstvě (TLC) po 1 1/2 hodině při teplotě místnosti ukazuje, že reakce proběhla úplně (1:1 ethylacetát:hexan, PMA/ethanol, UV).

Heterogenní směs se zředí 5 ml ethylacetátu a promyje 1/3 nasyceného vodného CuSO₄ (10 ml). Vodná frakce se extrahuje 2 x 5 ml ethylacetátu. Spojené organické frakce se promyjí 5 ml nasyceného vodného NaCl, suší nad Na₂SO₄, filtrují a zahuštěním se získá 0,12 g nažloutlého oleje.

Titulní produkt se čistí chromatografií na silikagelu(kolona: 20 mm šířky, 50 mm délky) 1:1 ethylacetátem:hexanem a získá se 92,6 mg nažloutlého oleje (výtěžek = 98,3 %). ¹H NMR a hmotn. spektr. ukazují, že byl získán trans-oxazolinový titulní produkt. Specifická otáčivost (c = 0,1, CHCl₃), /α_D = + 15,6°, /α₅₇₈ = +16,3°, /α₅₄₆ = +18,7°, /α₄₃₆ = +33,1°.

Výchozí sloučenina – ethylester (2S,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinu– byla připravena v odděleném experimentu následovně:

Do 500ml baňky, obsahující roztok ethylesteru kyseliny (4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylové (0,79 g, 2,67 mmol) v methanolu (MeOH) (57 ml) při 0 °C se přidá 1N HCl (57 ml) za míchání během 10 minut. Sraženina, která se vytvoří během přidávání HCl se rozpustí během přidavku tetrahydrofuranu (THF). THF (57 ml) se pak přidává až do vyčerení roztoku a výsledná směs se míchá při 0 °C 2 hodiny a 15 minut. pH roztoku se upraví na 9,0 nasyceným NaHCO₂ (120 ml) a potom se směs míchá při teplotě místnosti 18 hodin. (Reakce se sleduje pomocí TLC (silikagel) za použití 4:6 EtOAc:hexan jako elučního činidla, R_f výchozího materiálu = 0,71, R_f produktu = 0,42, UV vizualizace).

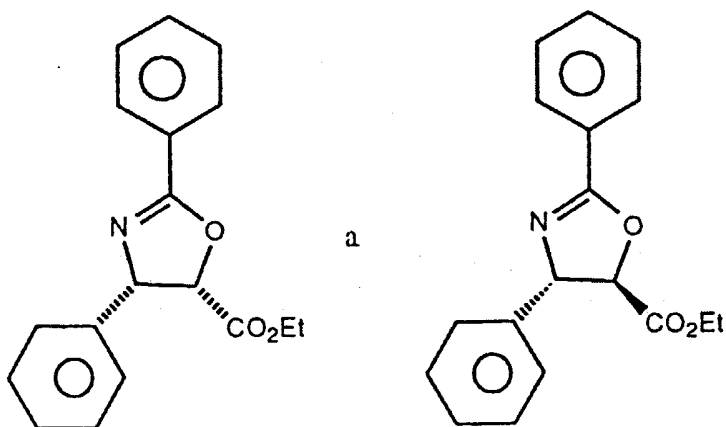
Reakční směs se zředí EtOAc (200 ml) a vodná vrstva se oddělí a extrahuje pomocí EtOAc (100 ml x 1). Spojené EtOAc roztoky se pak promyjí solankou (150 ml x 1), suší nad síranem sodným, odfiltrují a zahuštěním se získá surový ethylester (2S,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinu jako pevná látka (0,810 g). Tato se rozpustí v horkém MeOH (15 ml) a ponechá stranou při teplotě místnosti 30 minut a potom 1 hodinu při 4 °C. Pevná látka se filtruje, promyje studeným MeOH (2 ml) a suší ve vakuu, získá se 0,43 g ethylesteru (2S,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinu jako první výtěžek. Druhý výtěžek (0,24 g) se také získá stejně jak je uvedeno výše a celkem se získá 0,67 g (80 %) ethylesteru (2S,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinu.

(bílá pevná látka, t.t. = 160–161 °C, $[\alpha]_D = -40,3^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

Elementární analýza pro C₁₈H₁₉NO₄·0,03H₂O
 vypočteno 68,86 % C, 6,12 % H, 4,46 % N, 0,20 % H₂O
 nalezeno 68,99 % C, 6,07 % H, 4,60 % N, 0,20 % H₂O

Příklad 3

Příprava ethylesterů (4S-trans)- a (4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylové kyseliny



Ethylester (2S,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinu (66,8 mg, 0,213 mmol) se vloží do 10ml baňky sušené v sušárně, profouknuté argonem a suspenduje se v toluenu (4 ml). Přidá se kyselina pyridinium-p-toluensulfonová (49 mg, 0,195 mmol). Baňka se opatří Dean-Starkovým odlučovačem (naplněným molekulovými síty 4 angstrom). Reakční směs se zahřeje k refluxu (většina pevných látek se rozpustí za zahřívání). TLC po 5 hodinách ukazuje, že reakce byla téměř kompletní (1:1 EtOAc:hexan, PMA/EtOH, UV).

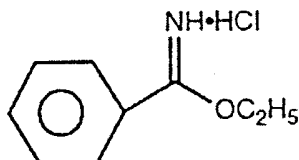
Reflux pokračuje přes noc. Po 22 hodinách zahřívání se reakční směs ochladí na teplotu místnosti. Z roztoku se vyloučí něco olejovité substance. Tato olejovitá látka tuhne během dalšího ochlazení na teplotu místnosti. Pevná látka se nerozpouští po přidavku asi 5 ml EtOAc. Asi 3 ml CHCl₃ se přidají pro rozpuštění všeho pevného materiálu. TLC nevykazuje žádný výchozí materiál.

Roztok se potom promyje 5 ml nasyceného vodného NaHCO₃, suší se nad Na₂SO₄, filtruje a zahuštěním se získá 64,3 mg částečně krystalického žlutého oleje. ¹H a ¹³C NMR ukazuje cis-oxazolinový titulní produkt: trans-oxazolinový titulní produkt:nečistoty v poměru asi 5:stopý:1. Trans-oxazolinový titulní produkt byl přisouzen stopovému množství ethylesteru (2R,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinu přítomnému ve výchozím materiálu. Produkt byl chromatografován na silikagelu 1:1 EtOAc/hexan 2:1, EtOAc/hexan (R_f=0,57 (1:1 EtOAc:hexan)) a získá se tak 49,3 mg olejovité nažloutlé pevné látky, výtěžek = 78,4 %, ¹H NMR ukazuje cis a trans oxazolinové titulní produkty v asi 10:1 poměru (cis:trans).

Příklad 4

Příprava methylesteru kyseliny (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylové

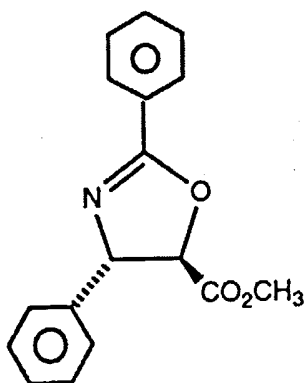
- 5 a) Hydrochlorid ethylesteru kyseliny benzenkarboximidové



10 Benzonitril (30,3 g, 294 mmol) a ethanol (14,2 g, 308 mmol) se vloží do plamenem sušené, argonem propláchnuté 100ml baňky a ochladí se na 0 °C. HCL se probublává 20 minut míchaným roztokem, potom ukazuje tára, že bylo přidáno 17,5 g HCl. Přídavek HCl se přeruší a čirý roztok se míchá při 0 °C. Po asi 1 hodině se začne tvořit sraženina.

Po míchání při 0 °C po asi 2,5 hodiny se heterogenní směs přenesse do prostoru o teplotě 4 °C. Po 3,5 dnech při 4 °C se pevná hmota rozdrtí a trituruje se 150 ml 4 °C chladného diethyletheru. Směs se nechá stát při 4 °C 6 hodin. Směs se vakuově filtruje a rychle promyje 2 x 100 ml studeného diethyletheru a suší se za vakua (vysoké vakuum 0,5 mg Hg 17 hodin) a získá se 15 51,6 g (94,5 %) bílého volně tekoucího prášku titulního produktu.

- b) Methylester kyseliny (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazokarboxylové

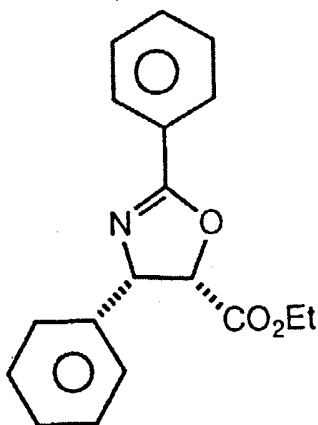


20 Hydrochloridová sůl methylester (2R,3S)-3-fenylisoserinu (5,76 g, 24,9 mmol) se rozpustí v 1,2-dichlorethanu (75 ml). Přidá se triethylamin (2,77 g, 27,3 mmol) a výsledná směs se míchá 15 minut před přidávkou benzimidátu připraveného ve stupni a) výše (4,62 g, 24,9 mmol) najednou. Směs se míchá 10 minut, potom se zahřeje k refluxu. TLC po 4,5 hodinách refluxu ukazuje, že reakce je kompletní (1:1 ethylacetát/hexan, PMA/ethanol, UV).

25 Reakční směs se zředí 150 ml dichlormethanu a 150 ml 10% K₂CO₃ a třepe se. Vrstvy se oddělí a vodná frakce se extrahuje 3 x 50 ml CH₂Cl₂. Spojené organické frakce se promyjí 50 ml nasyceného vodného NaCl, suší se nad Na₂SO₄, filtrují a zahuštěním se získá žlutý olej, který se čistí na koloně silikagelu (suchý objem asi 750 ml, plněná kolona: 100 ml šířka x 110 mm délka) 1:2 ethylacetátem/hexanem a získá se 6,05 g titulního produktu jako velmi slabě zbarveného oleje, který stáním při teplotě místnosti tuhne. Výtěžek = 86,4 %.

Příklad 5

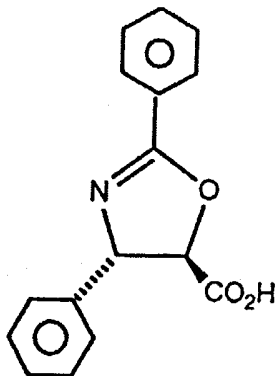
- 35 Příprava ethylesteru kyseliny (4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylové



- 5 Do 100ml baňky, obsahující roztok ethylesteru (2R,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinu (2,00 g, 6,38 mmol) v pyridinu (20 ml, 6,70 mmol) po kapkách během 2 minut. Roztok se míchá při 0 °C až 4 °C 90 minut a potom při 65 až 70 °C 18 hodin. (Reakce se sleduje pomocí TLC za použití 1:2 EtOAc:toluenu jako elučního činidla, R_f výchozího materiálu = 0,42, R_f mesylátu = 0,48 a R_f cis-oxazolinového produktu = 0,78, UV vizualizace).

- 10 Reakce se ochladí na teplotu místnosti a zředí se EtOAc (80 ml) a 1/3 nasyceným CuSO_4 roztokem (80 ml) (1/3 nasycený CuSO_4 roztok se připraví zředěním nasyceného CuSO_4 roztoku na 1/3 jeho původní koncentrace). Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se pomocí EtOAc (40 ml x 1). Spojený EtOAc roztok se potom promyje solankou (80 ml x 1), suší nad síranem sodným, filtruje, zahustí a azeotropně destiluje s heptanem (20 ml x 2) a získá se surový cis-oxazolinový titulní produkt jako pevná látka (1,88 g). Tento se rozpustí v horkém EtOAc (8 ml) a potom se přidá hexan (4 ml). Krystalizující směs se ponechá při teplotě místnosti 20 minut a potom při 4 °C 30 minut. Pevná látka se odfiltruje, promyje se studeným 10% EtOAc v hexanu a suší vzduchem a získá se 1,34 g (71,3 %) cis-oxazolinového titulního produktu, majícího teplotu tání 135 °C, $[\alpha]_D^{25} = -9,25^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3).

- 20 **Příklad 6**
Příprava kyseliny (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylové



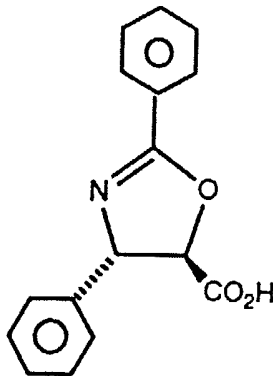
- 25 Ethylester kyseliny (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylové (92 mg, 0,311 mmol) se přenese do 1 dramové violky a rozpustí se v tetrahydrofuranu (THF) (0,8 ml). Přikape se LiOH (vod., 1N, 0,343 mmol) a výsledná dvojfázová směs se intenzivně míchá při teplotě místnosti. Během 5 minut se získá homogenní roztok. TLC po 45 minutách ukazuje, že není přítomen žádný výchozí materiál (1:1 ethylacetát (EtOAc)/hexan, PMA/ethanol (EtOH), UV).
- 30 Roztok se ochladí na 0 °C a dále se ředí 2,0 ml THF. Reakce se přeruší 0,34 ml 1N HCl (1,1 ekv.) Po ohřátí na teplotu místnosti se roztok zředí 5 ml EtOAc a 5 ml vody a třepe se. Vrstvy se oddělí. Vodná frakce se extrahuje 3 x 5 ml EtOAc. (Po extrakcích, pH vodné frakce asi

6). Spojené organické frakce se suší nad síranem sodným, filtrují a zahuštěním se získá 72,1 mg bílé pevné látky. Výtěžek = 87 %. ^1H a ^{13}NMR a hmotn. spektroskopie ukazují na titulní produkt, mající teplotu tání 201 až 203 °C. $[\alpha]_D = +25,6^\circ$, $[\alpha]_{578} = +26,9^\circ$, $[\alpha]_{546} = +30,7^\circ$, $[\alpha]_{436} = +53,8^\circ$ ($c = 1,0$, $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (1:1)).

5

Příklad 7

Příprava kyseliny (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylové



10 Methylester kyseliny (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazokarboxylové (0,509 mg, 1,81 mmol) se vloží do 1 ml baňky a rozpustí se v tetrahydrofuranu (THF) (0,47 ml). Po kapkách se přidá hydroxid lithný (1N ve vodě, 2,0 ml) (1,99 mmol). Dvoufázová směs se intenzivně míchá. Během 2 minut po ukončení přidavku hydroxidu lithného se získá čirý roztok. TLC po 15

15

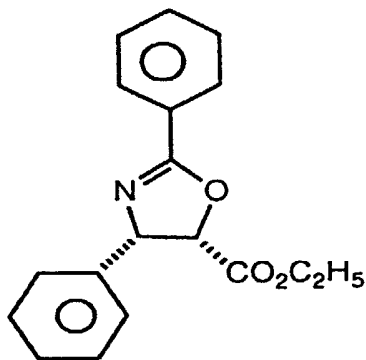
Reakční směs se dále ředí 10 ml THF a výsledný kalný roztok se ochladí na 0 °C. Reakce se přeruší přikapáním 2,0 ml 1N vodného HCl. Roztok se dále ředí 20 ml ethylacetátu a 15 ml vody a třepe. Vrstva se oddělí a vodná frakce se extrahuje 3 x 10 ml ethylacetátu (pH vodné vrstvy po extrakcích je přibližně 6). Spojené organické frakce se suší nad síranem sodným, filtrují a zahušťují. Získaný koncentrát je rozpustný ve směsi benzenu a methanolu a méně rozpustný v methanolu, CHCl_3 , ethylacetátu nebo v jejich směsi. Koncentrát se suší za vysokého vakua přes noc a získá se 0,448 g titulního produktu jako bílé pevné látky. (Výtěžek = 93 %). t.t. = 201 až 203 °C. $[\alpha]_D = +25,6^\circ$, $[\alpha]_{578} = +26,9^\circ$, $[\alpha]_{546} = +30,7^\circ$, $[\alpha]_{436} = +53,8^\circ$, ($c=1,0$, $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (1:1)).

25

Příklad 8

Příprava kyseliny (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylové

30 Ethanol (0,1 ml) se smísí s tetrahydrofuranem (1,0 ml) a směs se ochladí na -78 °C. Přikape se n-butyllithium (n-BuLi) (2,12M, 0,050 ml) a směs se ohřeje na 0 °C. Přidá se pevný ethylester kyseliny (4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylové vzorce

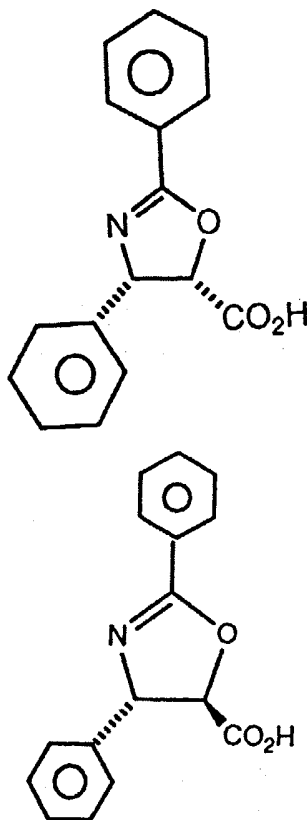


- (20 mg, 0,0678 mmol) se přidá a reakční směs se míchá 1 hodinu (bylo přítomno malé množství vody). Podle TLC byla pozorována směs cis ethylesterového oxazolinového výchozího materiálu a odpovídajícího trans ethylesterového oxazolinového materiálu (inverze v poloze 5) (v tomto bodě bylo zaznamenáno velmi malé hydrolyzá). Reakční směs byla míchána další hodinu a pak
- 5 ponechána na ledové lázni přes noc (0 °C až teplota místnosti). Po 18 hodinách TLC vykazuje většinu titulní trans kyseliny jako produkt a stopové množství cis esterového výchozího materiálu (rozpuštědlový systém hexan:EtOAc 2:1 (stopy cis esteru) a EtOAc:aceton:H₂O:MeOH 7:1:1:1 (titulní produkt).
- 10 Reakce se přeruší fosfátovým (pH = 4,3) pufrem a extrahuje se ethylacetátem (5 x 10 ml). Organická vrstva se suší a odstraněním rozpouštědla se získá asi 17 mg (93 %) titulního produktu. (NMR vykazuje trans kyselinový titulní produkt). T.t. = 135 °C / α_D = -92,5° (c = 1,0, CHCl₃).

15

Příklad 9

Příprava (4S-trans)- a (4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylových kyselin



- 20 Ethylester kyseliny (4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazokarboxylové (202 mg, 0,6890 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (1,5 ml) a po kapkách se přidá hydroxid lithný (1N vod., 0,718 ml). Je pozorován heterogenní roztok. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a během této doby se roztok vyčerpá (TLC (ethylacetát:hexan, 1:1) vykazuje malé množství výchozího materiálu. TLC (ethylacetát:methanol:voda:aceton 7:1:1:1) vykazuje cis a
- 25 trans oxazolinové titulní produkty.

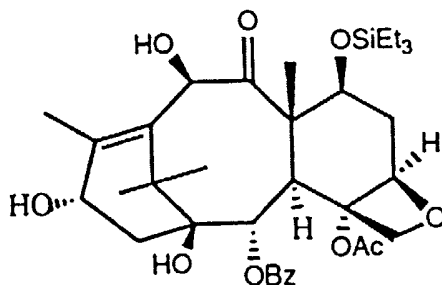
- Přidá se 1N HCl (0,718 ml) a potom nasycený NaCl (přibližně 10 ml) a ethylacetát (přibližně 10 ml). Vodná vrstva se pětkrát promyje ethylacetátem (přibližně 10 ml) a vodná vrstva, která má
- 30 pH přibližně 5,5 a dále okyselí na pH 3,4 a extrahuje se přibližně 10 ml EtOAc. Spojené organické vrstvy se suší nad síranem hořečnatým a filtrují. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a získá se 183 mg (100 %) směsi cis a trans titulních produktů (3:1, cis:trans podle ¹H NMR).

Příklad 10

Příprava 7-triethylsilyl-13-/(4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolyl/-
baccatinu III

a) 7-Triethylsilyl-baccatin III

i) /2aR-(2a α ,4 β ,4a β ,6 β ,9 α ,11 β ,12a α ,12b α)/benzoová kyselina, 12b-acetyloxy-
2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-6,9,11-trihydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-
oxo-4-/(triethylsilyloxy/-7,11-methano-1H-cyklodeka/3,4/benz/1,2-b/oxet-12-yl-ester



10-Desacetylbaccatin III (27,4 g, 50,3 mmol, obsahující H₂O: 1,57 %, CH₃OH:1,6 %, ethyl-
acetát: 0,09 % a hexan, 0,03 %) a 4-dimethylaminopyridin (2,62 g, 21,4 mmol, hmotn. % H₂O
(Karl Fisher (K.F.) = 0,09) se vloží do plamenné sušené, argonem profouknuté 1litrové 3hrdlé
baňky (opatřené mechanickým míchadlem a digitálním teploměrem) a rozpustí se v suchém
dimethylformamidu (122 ml, hmotn.% H₂O (K.F.) = < 0,01). Přidá se methylenchlorid (256 ml,
hmotn.% H₂O (K.F.) = < 0,01) (teplota reakční směsi stoupne ze 23 °C na 25 °C během přidávání
methylenchloridu) a výsledná homogenní směs se ochladí na -50 °C.

Během 3 minut se přikape triethylamin (16 ml, 120 mmol, hmotn. % H₂O (K.F.) = 0,08) a
výsledný roztok se míchá při -50 °C 5 minut před přikapáním nezředěného triethylsilylchloridu
(18,6 ml, 111 mmol). Přídavek triethylsilylchloridu se přivádí během 10 minut, přičemž teplota
reakční směsi nepřestoupí -50 °C. Reakce se během přidávání triethylsilylchloridu silně zakalí.

Výsledná směs se míchá při asi -50 °C 1 hodinu a potom se nechá stát (bez míchání) v mrazničce
při asi -48 °C 22 hodin. (Oddělený experiment ukazuje, že míchání reakční směsi při asi -48 °C
po 8 hodin vede k asi 60% konverzi). Směs se pak odstraní z mrazáku a nechá ohřát na asi
-10 °C. TLC analýza směsi (rozpuštědlo: ethylacetát, vybarvení: kyselina fosfomolybdenová/
ethanol) potvrzují nepřítomnosti výchozího materiálu a ukazují jedinou skvrnu produktu
(R_f = 0,60). Studená směs se spojí s EtOAc (1 l) a promyje se vodou (890 ml).

Výsledná vodná vrstva se oddělí a extrahuje pomocí EtOAc (250 ml). Spojené organické vrstvy
se promyjí 5,7% vodným NaH₂PO₄ (2 x 250 ml, měřené pH 5,7% vodného NaH₂ PO₄ = 4,30 ±
0,05, naměřené pH spojených NaH₂PO₄ promývacích roztoků = 5,75 ± 0,05), polonasyčeným
vodným NaCl (250 ml), nasyceným vodným NaCl (250 ml), suší se nad síranem sodným, filtruje
a zahustí na rotační odparce. (Všechna zahuštění na rotační odparce v tomto příkladu byla prove-
dena při teplotě vodní lázně 35 °C).

Výsledná polopevná látka se dále suší vystavením vysokého vakua (asi 1 mm Hg po 20 minut) a
získá se 41,5 g bílé pevné látky. Surový produkt se potom rozpustí v CH₂Cl₂ (400 ml) (zahřívání
na vodní lázni pro rozpuštění pevné látky) a objem výsledného roztoku se sníží na asi 150 ml na
rotační odparce. Ihned započne krystalizace a směs se nechá stát při teplotě místnosti 1 hodinu.
Přidají se hexany (100 ml) a směs se opatrně promísí. Směs se nechá stát v prostoru o teplotě
4 °C po 16,5 hodiny. Pevná látka se odfiltruje, promyje se 1:9 CH₂Cl₂/hexany (3 x 250 ml) na
odsávaném filtru a suší se za vysokého vakua (asi 0,2 mm H₂ 42 hodin) a získá se 26,1 g (79 %)

titulního produktu jako bílého prášku. Matečný louh se zahustí na rotační odparce a zbytek se krystaluje z CH_2Cl_2 a získá se 4,5 g (14 %) titulního produktu jako bílých krystalů. Rekrystalizace se provede stejným způsobem jako při prvním zpracování, pevná látka se rozpustí v CH_2Cl_2 (100 ml) bez zahřívání a objem výsledného roztoku se sníží na asi 7 ml na rotační odparce.

5 Krystalizace započne během 5 minut. Směs se nechá stát při teplotě místnosti 1 hodinu, potom v prostoru o teplotě 4 °C 42 hodin. Krystaly se odfiltrují, promyjí 1:9 CH_2Cl_2 /hexany (3 x 50 ml) na odsávaném filtru a suší se za vysokého vakua (asi 0,2 mm Hg po 18 hodin), ^1H NMR tohoto produktu je identické s ^1H NMR prvního získaného produktu. Spojený výtěžek činil 93 % (nekorigováno).

10

Elementární analýza pro $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{Si}$

vypočteno 63,80 % C, 7,65 % H, 0,00 % KF(H_2O)

nalezeno 63,42 % C, 7,66 % H, 0,00 % KF(H_2O)

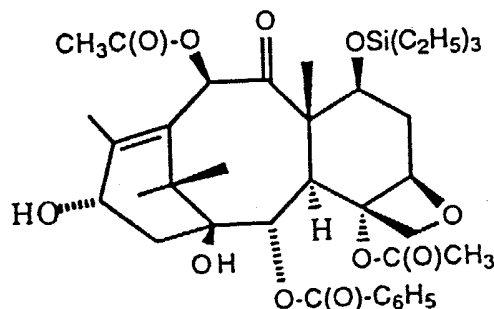
t.t. 239–242 °C (rozkl.)

15 $[\alpha]_{\text{D}}^{22} : -53,6^\circ$ (c 1,0, CHCl_3)

TLC: $R_f = 0,60$ (silikagel, EtOAc), vizualizováno fosfomolybdenovou kyselinou/ethanolem.

ii) /2aR(2a α ,4 β ,4a β ,6 β ,9 α ,11 β ,12 α ,12a α ,12b α)/6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-9,11-dihydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-4-/(triethylsilyl)oxy/-7,11-methano-1H-cyklodeka/3,4/benz/1,2-b/oxet-5-on-(7-triethylsilyl-baccatin III)

20



Titulní produkt ze stupně i) výše (21,4 g, 32,4 mmol) se přidá do plamenem sušené, argonem profouknuté 1litrové tříhrdlé baňky (opatřené mechanickým míchadlem a digitálním teploměrem) a rozpustí se v THF (350 ml, čerstvě destilovaný ze sodíku/benzofenonu). Výsledný roztok se ochladí na -70 °C. Během 23 minut se přikape roztok n-butyllithia (n-BuLi) (14,6 ml, 2,56M roztok v hexanech, 37,3 mmol, titrovaný trojnásobně kyselinou difenylacetovou v THF při 0 °C). Teplota reakční směsi nesmí během přidávání přestoupit -68 °C. Během přidávání n-BuLi se vytvoří pevná látka a nerozpouští se při -70 °C. Výsledná směs se míchá při -70 °C 20 minut a potom se ohřeje na -48 °C. Po ohřátí na -48 °C se získá čirý homogenní roztok.

25

30

Po půl hodině míchání při -48 °C se během 7 minut přikape acetanhydrid (4,6 ml, 49 mmol, destilovaný (137 až 138 °C 1 atm) pod atmosférou argonu před použitím). Teplota reakční směsi nepřestoupí -45 °C během přidávání. Výsledný roztok se míchá při -48 °C 20 minut a potom při 0 °C 1 hodinu. Roztok se zředí ethylacetátem (350 ml), promyje se nasyceným vodným NH_4Cl (250 ml) a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (200 ml). Spojené organické vrstvy se promyje nasyceným vodným NaCl , suší se nad síranem sodným, filtrují a zahustí na rotační odparce. (Všechna zahuštění na rotační odparce v tomto příkladu se provádějí při teplotě vodní lázně 35 °C). Vystavení polopevné látky vysokého vakua (asi 1,5 mm Hg po půl hodiny) poskytne 24,7 g bílé pevné látky.

35

40

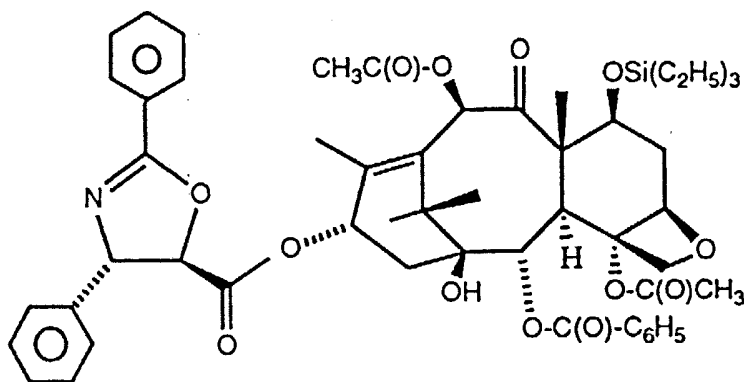
Surový produkt se rozpustí v CH_2Cl_2 (300 ml) a objem výsledného roztoku se sníží na asi 70 ml rotační odparce. Během jedné minuty začne krystalizace. Směs se nechá stát při teplotě místnosti 45 minut a potom při 4 °C. Krystaly se odfiltrují, promyjí 1:9 CH_2Cl_2 /hexany (3 x 100 ml na odsávaném filtru a suší se za vysokého vakua (asi 0,2 mm Hg po 19 hodin), získá se 20,9 g (94,0 %) titulního produktu jako jemných bílých jehlic. Matečný louh se zahustí na rotační

45

odparce a zbytek se krystaluje z CH_2Cl_2 /hexanů a získá se 0,82 g (3,6 %) titulního produktu jako malých bílých krystalů.

Krystalizace matečného louhu se provede následovně: Zbytek se rozpustí v CH_2Cl_2 (10 ml) a objem výsledné směsi se sníží na asi 5 ml na rotační odparce. Po stání při teplotě místnosti po 0,5 hodiny se nevytvoří žádné krystaly. Přidají se hexany (5 ml) v 1 ml podílech a roztok se promíchá. V této době je přítomno malé množství krystalů. Směs se nechá stát při teplotě místnosti půl hodiny (tvoří se více krystalů) a potom v prostoru s teplotou 4 °C 18 hodin. Krystaly se odfiltrují, promyjí 1:9 CH_2Cl_2 /hexany na odsávaném filtru a suší se za vaku (vysoké, asi 0,15 mm Hg po 21 hodin). Spojený výtěžek dvou zpracování činí 95,6 %. t.t. = 218 až 219 °C (rozkl.), $[\alpha]_D^{22} = -78,4^\circ$ (c 1,0, CHCl_3), TLC $R_f = 0,37$ (silikagel, 1:9 aceton, CH_2Cl_2 , vizualizováno kyselinou fosfomolybdenovou/ethanolem).

b) 7-Triethylsilyl-13-/(4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolyl/-karbonyl/baccatin III

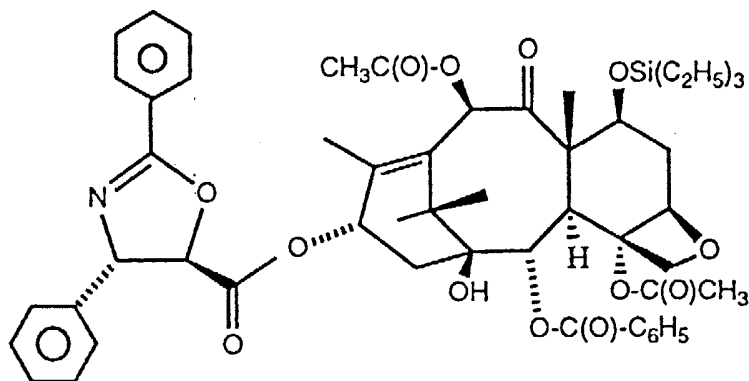


7-Triethylsilylbaccatin III připravený ve stupni a) výše (0,209 g, 0,298 mmol), oxazolin připravený jako titulní produkt v příkladu 6 (80,2 mg, 0,300 mmol), dicyklohexylkarbodiimid (DCC) (84 mg, 0,407 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (DMAP) (25 mg, 0,205 mmol) se přidá do 1 gramové violky (sušená v sušárně), probublané argonem a suspenduje se v toluenu (1,0 ml). Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se rozpustí něco pevné látky a směs se zbarví nažloutle. Heterogenní směs se zahřívá na 85 °C. TLC po 2,5 hodině vykazuje přítomnost výchozího materiálu (1:1 ethylacetát:hexan, PMA/ethanol, UV). V zahřívání na 85 °C se pokračuje. TLC po 5 hodinách je v podstatě stejná. Reakční směs se nechá míchat při teplotě místnosti přes noc. Po 14 hodinách při teplotě místnosti je TLC stejná. Heterogenní směs se zředí 1,0 ml ethylacetátu (pozorováno určité množství sraženiny) a směs se filtruje přes sloupeček Celitu. Celite se promyje 3 x 1 ml ethylacetátu a filtrát se zahustí. Získá se 0,349 g žlutavé pevné látky. ^1H MR ukazuje, že titulní produkt a 7-triethylsilylbaccatin III jsou přítomny v přibližně poměru 8:1, bylo také zjištěno malé množství 1,3-dicyklohexylmočoviny (DCU) a stopy výchozího oxazolinu nebo nečistoty.

Směs se částečně rozdělí na silikagelu (kolona 20 mm průměr x 90 mm délka) pomocí 1:2 ethylacetátu/hexanu až 1:1 ethylacetátu/hexanu. Během chromatografie ukazuje TLC analýzou malou skvrnu s o něco menším R_f než má kopulovaný titulní produkt. Spojí se směsné frakce, obsahující tuto nečistotu a kopulovaný produkt. První skvrna: kopulovaný titulní produkt (0,267 g špinavě bílé pevné látky, výtěžek = 94 %). (^1H NMR vykazuje přibližně 18:1 poměr požadovaného kopulovaného produktu a výše uvedené nečistoty), první skvrna a výše uvedené směsné frakce: 11,5 mg oleje (^1H NMR ukazuje přibližně 2:1 poměr požadovaného kopulovaného produktu a odlišné nečistoty). T.t. = 139 až 142 °C $[\alpha]_D = -49,5^\circ$, $[\alpha]_{578} = -52,6^\circ$, $[\alpha]_{546} = -63,5^\circ$, $[\alpha]_{436} = -157,0^\circ$ (c = 1,0, CHCl_3).

Příklad 11

Příprava 7-triethylsilyl-13-///(4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolyl/karbonyl/-baccatinu III



5

Kyselina (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylová (96,0 mg, 0,359 mmol), 7-triethylsilylbaccatin III (0,252 g, 0,359 mmol) a 4-dimethylaminopyridín (DMAP) (30 mg, 0,246 mmol) se vloží do pramenem sušené 1 gramové lahvičky, vyfoukané argonem a suspenduje se v toluenu (1,2 ml). Ihned se přidá diisopropylkarbodiimid (DIC) (63 mg) 0,503 mmol) a slabě nažloutlá heterogenní směs se míchá při teplotě místnosti. S postupem doby vznikne velmi kalný žlutý roztok. V tomto momentě se lahvičky uzavře a ponoří do olejové lázně o teplotě 80 °C. Po 3 hodinách při asi 80 °C se získá tmavooranžový roztok. Reakční směs se přímo zahustí. ¹H NMR ukazuje asi 6:1 poměr požadovaného kopulovaného produktu a 7-triethylsilylbaccatinu III. Produkt se částečně čistí chromatografií na silikagelu pomocí 1:3 EtOAc/hexanu a získá se 0,300 g špiněné bílé pevné látky. TLC ukazuje na izolovaný produkt a diisopropylmočoviny-
vedlejší produkt.

¹H NMR ukazuje pouze kopulovaný produkt a nečistotu v poměru asi 25:1 a diisopropylmočoviny-vedlejší produkt. Poměr požadovaného kopulovaného produktu k diisopropylmočoviny-vedlejšímu produktu byl asi 12:1.

20

Z těchto výsledků byl výtěžek požadovaného kopulovaného produktu asi 85 %. t.t. = 139 až 142 °C. $\alpha_D = -49,5^\circ$, $\alpha_{578} = -52,6^\circ$, $\alpha_{546} = -63,5^\circ$, $\alpha_{436} = -157^\circ$ (c= 1,0, CHCl₃).

25

Příklad 12

Příprava 7-triethylsilyl-13-///(4S-trans)-4,5-dihydro-2,5-difenyl-5-oxazolyl/karbonyl/-baccatinu III

7-Triethylsilylbaccatin III (zkráceno jako „A“ v tomto příkladě) a kyselina (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylová (zkráceno jako „B“ v tomto příkladě) se uvedou do kontaktu za podmínek uvedených v následující tabulce 1 pro přípravu titulní sloučeniny. t.t. = 139 až 142 °C. $\alpha_D = -49,5^\circ$, $\alpha_{578} = -52,6^\circ$, $\alpha_{546} = -63,5^\circ$, $\alpha_{436} = -157,0^\circ$ (c=1,0, CHCl₃).

35

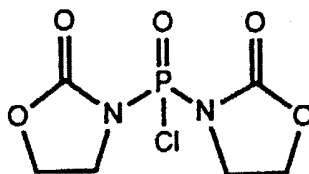
Tabulka 1

Příklad č.	B (eq.)*	činidla (eq.)*	rozpouštědlo	koncentrace B (M)	dobu (h)	teplota (°C)
12a	1,2	DCC (1,4)	PhCH ₃	0,29	1	23
		DMAP (0,7)			2,5	85
12b	1,0	DCC (1,4)	PhCH ₃	0,30	5,5	85
		DMAP (0,7)				
12c	1,0	R ₂ POCl (1,04)	1,2-DCE	0,28	6	23
		DMAP (1,01)			15	55
		NEt ₃ (1,04)				
12d	1,0	R ₂ POCl (1,01)	1,2-DCE	0,23	5	23
		NEt ₃ (2,0)			16	65
					44	75
12e	1,0	CDI(1,2)	THF	0,39	21	70
		DMAp (1,0)				
12f	1,0	ArCOCl (1,5)	CH ₂ Cl ₂	0,23	23	23
		DMAP (2,0)				
		NEt ₃ (1,5)				
12g	1,0	ArCOCl (1,5)	PhCH ₃	0,29	5,5	23
		DMAp (2,0)				
		NEt ₃ (1,5)				
12h	1,0	ArCOCl (1,05)	CH ₂ Cl ₂	0,30	3,5	-78
		DMAP (2,0)			19	-60
		NEt ₃ (1,0)			1	0
					20	23
12i	1,0	t-BuCOCl (1,1)	1,2-DCE	0,28	4,5	23
		DMAP (2,0)				
		NEt ₃ (1,2)				
12j	2,1	t-BuCOCl (2,1)	1,2-DCE	0,23	21	23
		DMAP (4,2)				
		NEt ₃ (2,3)				
12k	1,0	t-BuCOCl (1,0)	CH ₂ Cl ₂	0,24	19	23
		DMAP (0,07)				
		NEt ₃ (2,0)				
12l	1,0	t-BuCOCl (1,0)	pyridin	0,23	4,5	23
		DMAp (0,05)			16	55
					23	23

* eq. = ekvivalenty, vztaženo na 7-triethyl-silylbaccatin III (množství 7-triethylsilylbaccatinu III z výše uvedených příkl.) 12a = 0,061 g; 12b = 0,533 g; 12c = 0,200 g; 12d = 0,161 g; 12e = 0,057 g; 12f = 0,200 g; 12g = 0,203 g; 12h = 0,208 g; 12i = 0,196 g; 12j = 0,165 g; 12k = 0,165 g; 12l = 0,164 g).

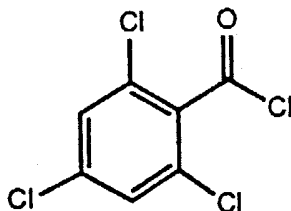
Vysvětlivky k tabulce 1

10 R₂POCl =



= bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosforečný chlorid

DCC = dicyklohexylkarbodiimid
 DMAP = 4-dimethylaminopyridin
 DIC = diisopropylkarbodiimid
 ArCOCl = 2,4,6-trichlorobenzoyl chlorid =



CDI = karbonyl diimidazol
 t-BuCOCl = pivaloyl chlorid
 1,2-DCE = 1,2-dichloroethan
 NEt₃ = triethylamin
 THF = tetrahydrofuran
 PhCH₃ = toluen.

Příklad 12a

Všechny reaktanty se před přidavkem rozpouštědla vzájemně smísí. 108 % (90 mg) titulního produktu bylo izolováno chromatograficky (obsahuje asi 10 % nečistot). Výchozí sloučenina A nebyla viditelná podle NMR. (Koncentrace B v tomto příkladu je 0,29M). Oddělený pokus, kde se použije DCC (2,0 ekv.), DMAP (3,0 ekv.), DMAP.HCl (2,0 ekv.) v CHCl₃ a 1 ekv. B se použije pro demonstraci, že molární koncentrace 0,07M B neposkytuje rychlejší průběh reakce, tvorba titulního produktu byla pozorována podle NMR za 27 hodin).

Příklad 12b

Všechny reaktanty se vzájemně smísí před přidavkem rozpouštědla. Titulní produkt se získá v asi 9:1 poměru výchozí sloučeniny A (podle NMR), 87 % (0,63 g) titulního produktu bylo izolováno chromatograficky.

Příklad 12c

Všechny reaktanty se vzájemně smísí před přidavkem rozpouštědla. Titulní produkt se získá v poměru asi 1:1 výchozí sloučeniny A (podle NMR). Po 1 hodině nebyl pozorován žádný progres.

Příklad 12d

Aktivovaný oxazolin B byl ponechán tvořit 1 hodinu (přidavkem R₂POCl k výchozí sloučenině B) před přidavkem výchozí sloučeniny A. Titulní produkt byl získán v poměru asi 1:6 k výchozí sloučenině A (podle NMR). Malý postup reakce byl zaznamenán po 5 hodinách.

Příklad 12e

CDI a výchozí sloučenina B byly uvedeny do kontaktu 1 hodinu před přidavkem výchozí sloučeniny A. DMAP byl přidán v t=4 hodiny. Byl získán poměr asi 1:1 titulní sloučeniny k výchozímu

materiálu A a byla získána nečistota (podle NMR). Je třeba poznamenat, že reakce neprobíhala před přidavkem DMAP a že nadbytečné zahřívání způsobilo určitý rozklad.

5 Příklad 12f

ArCOCl byl přidán jako poslední. Asi 1:1 poměr titulu sloučeniny k výchozí sloučenině A byl získán (podle NMR). K žádnému dalšímu postupu reakce nedošlo po 1,5 hodině.

10

Příklad 12g

Naposledy se přidá ArCOCl. Získá se poměr asi 1:1 titulu produktu k výchozí sloučenině A (podle NMR). Nebyl pozorován žádný progres reakce po 1 hodině.

15

Příklad 12h

Naposledy se přidá ArCOCl. Získá se poměr asi 1:1 titulu produktu k výchozí sloučenině A (podle NMR). Po 3,5 hodinách nebyl pozorován žádný progres reakce.

20

Příklad 12j

25 1 hodinu před přidavkem výchozí sloučenina A se připraví směs anhydrid (přidavkem *terc.*-BuCOCl k výchozí sloučenině A. Získá se poměr titulu produktu k výchozí sloučenině A asi 1:2 (podle NMR). Žádný další progres reakce nebyl pozorován po 2 hodinách.

30

Příklad 12j

Směsný anhydrid se připraví 1 hodinu (přidavkem *terc.*-BuCOCl k výchozí sloučenině B) před přidavkem výchozí sloučeniny A. Získá se asi 3:1 poměr titulu produktu k výchozí sloučenině A (podle NMR). Žádný další progres reakce nebyl pozorován po 1 hodině.

35

Příklad 12k

Směsný anhydrid byl připraven 1 hodinu (přidavkem *terc.*-BuCOCl k výchozí sloučenině B) před přidavkem výchozí sloučeniny A. DMAP se přidá 1 hodinu po výchozí sloučenině A. Získá se poměr asi 1:4 titulu sloučeniny k výchozí sloučenině A (podle NMR). Nebyla pozorována žádná reakce bez DMAP, žádná další reakce nebyla pozorována po 2 hodinách po přidavku DMAP.

40

45

Příklad 12l

Směsný anhydrid se připraví 1 hodinu (přidavkem *terc.*-BuCOCl k výchozí sloučenině B) před přidavkem výchozí sloučeniny A. DMAP byl přidán po 16 hodinách při 55 °C. Získá se asi 1:6 poměr titulu sloučeniny k výchozí sloučenině A (podle NMR). Před přidavkem DMAP nebyla pozorována žádná nebo jen velmi malá reakce.

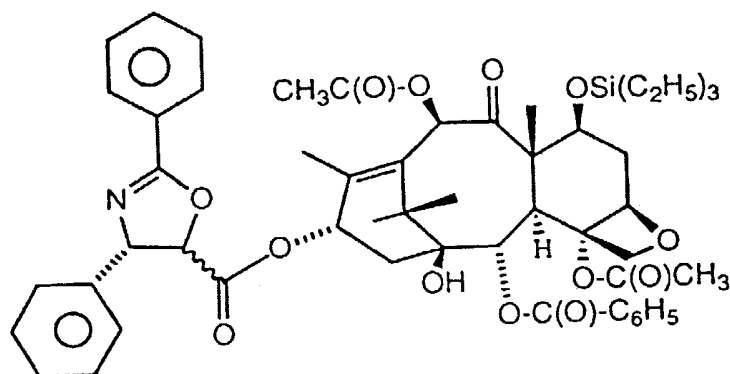
50

Příklad 13

Příprava 7-triethylsilyl-13-/(4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolyl/karbonyl/-baccatinu III

55

- 5 Kyselina (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylová (65,0 mg, 0,243 mmol), 7-triethylsilyl-baccatin III (0,142 g, 0,203 mmol), DCC (75 mg, 256 mmol) a pyrolidinopyridin (38 mg, 256 mmol) se vloží do plamenem sušené 1gramové baňky profouknuté argonem a částečně se rozpustí v toluenu (1,0 ml). Výsledná žlutavá heterogenní směs se míchá při teplotě místnosti. TLC po 3 hodinách ukazuje přítomnost titulního produktu (1:1 EtOAc:hexany, PMA/EtOH, UV) (TLC po 7 hodinách a 23 hodinách po míchání při teplotě místnosti nevykazuje žádnou další změnu).
- 10 Reakční směs se zředí ethylacetátem (1 ml), filtruje se přes sloupeček celitu a zahuštěním se získá 0,275 g olejovité žlutavé pevné látky. ¹H NMR vykazuje požadovaný kopulovaný titulní produkt a 7-triethylsilyl baccatin III v poměru asi 8:1. N-Acylmočoviny vedlejší produkt kopulačního činidla byl také přítomen ve stejném množství jako 7-triethylsilylbaccatin III.
- 15 Pevná látka se chromatografuje na silikagelu pomocí 1:2 EtOAc/hexanu a získá se 0,176 g špinavě bílé pevné látky. Výtěžek asi 91 %. ¹H NMR ukazuje pouze požadovaný kopulovaný produkt a N-acylmočovinu v poměru asi 11:1.
- 20 **Příklad 14**
Příprava 7-triethylsilyl-13-//((4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolyl/karbonyl/-baccatinu III
- 25 Kyselina (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylová (66,7 mg, 0,250 mmol), 7-triethylsilylbaccatin III (0,146 g, 0,208 mmol), DCC (79 mg, 0,383 mmol) a 4-morfolinopyridin (41 mg, 0,250 mmol) se přidá do plamenem sušené 1dramové lahvičky, profouknuté argonem a částečně se rozpustí v toluenu (1 ml). Výsledná žlutá heterogenní směs se míchá při teplotě místnosti. TLC po 3 hodinách vykazuje přítomnost titulního produktu (1:1 EtOAc:hexan, PMA/EtOH, Uv). (TLC po 7 a 23 hodinách po míchání při teplotě místnosti nevykazuje žádnou další změnu).
- 30
- 35 Reakční směs se zředí ethylacetátem (1 ml), filtruje se přes sloupeček Celitu a zahuštěním se získá 0,280 g nažloutlé pevné látky. ¹H NMR vykazuje požadovaný kopulovaný produkt a žádný 7-triethylsilylbaccatin III (i když skvrna byla viditelná při TLC). N-Acylmočoviny vedlejší produkt z kopulačního činidla byl přítomen v poměru k titulnímu produktu asi 9:1.
- 40 Pevná látka se chromatografuje na silikagelu pomocí 1:2 EtOAc:hexany a získá se 0,196 g bílé pevné látky. ¹H NMR ukazuje pouze kopulovaný titulní produkt a N-acylmočovinu v poměru asi 15:1. Výtěžek vyšší než 90 %. t.t. = 139 až 142 °C. /α_D = -49,5°, /α₅₇₈ = -52,6°, /α₅₄₆ = -63,5°, /α₄₃₆ = -157,0° (c = 1,0, CHCl₃).
- 45 **Příklad 15**
Příprava 7-triethylsilyl-13-//((4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolyl/karbonyl/-baccatinu III a 7-triethylsilyl-13-//((4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolyl/karbonyl/-baccatinu III



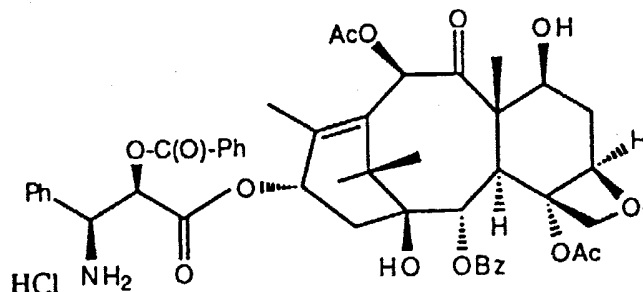
Směs cis a trans oxazolinových titulních produktů z příkladu 9 v poměru 3:1 cis:trans (100 mg), 7-triethylbaccatinu III (219 mg, 0,3121 mmol), DCC (97 mg) a DMAP (23 mg) v toluenu (0,9 ml) se připraví. Po jedné hodině zahřívání na 80 °C bylo nezreagováno významné množství 7-triethylsilylbaccatinu III. Další podíl DMAP (97 mg) a DCC (23 mg) se přidá a směs se zahřívá na 80 °C přes noc. Podle TLC jsou zjištěna malá množství výchozího materiálu (hexan:EtOAc 2:1).

Získaný reakční směs byla zředěna methylenchloridem (20 ml), nasycený hydrogenuhličitan sodný (10 ml, vod.) se přidá a vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (2 x 10 ml) a spojené organické vrstvy se suší nad bezvodým MgSO₄. Po zahuštění ve vakuu se produkt čistí pomocí HPLC (hexan: ethylacetát 4:1) a získá se směs titulních produktů, obsahující dicyklohexylmočovinu (DCU). Produkt má hmotnost 260 mg po resuspendování v ethylacetátu a odstranění určitého množství DCU filtrací. Další HPLC čištění poskytne 117 mg čistého trans–titulního produktu (40 %) a 45 mg směsi (asi 2:1 trans titulní produkt: cis titulní produkt (15 %)). Směs se čistí preparativní TLC (hexan:ethylacetát, 1:1) a získá se 11 mg cis titulního produktu.

Příklad 16

Příprava taxolu

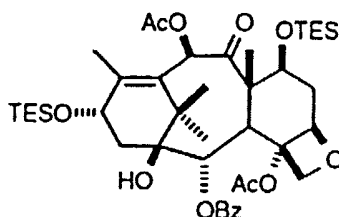
Kopulovaný titulní produkt získaný v příkladu 10 výše (0,102 g, 0,107 mmol) se odváží do 10 ml baňky a rozpustí se v tetrahydrofuranu (1,2 ml). Potom se přidá methanol (1,2 ml) a homogenní roztok se ochladí na 0 °C. Přikape se HCl (vod., 1N, 0,59 ml, 0,59 mmol) a čirý homogenní roztok se míchá při 0 °C. Po 3 hodinách při 0 °C, TLC (1:1 ethylacetát:hexan, PMA/ethanol) (UV), indikuje, že výchozí materiál zbývá a čirý roztok, který je homogenní, se převede do prostoru o teplotě 4 °C. Po 18 h při 4 °C TLC analýza ukazuje, že reakce je v podstatě úplná (1:1 ethylacetát:hexan, PMA/ethanol, UV). Získá se následující sloučenina:



Čirý homogenní roztok se ohřeje na teplotu místnosti, přidá se 3,5 ml nasyceného vodného NaHCO₃ (zaznamenána tvorba bublinek) za vzniku heterogenní směsi. Přídavek 5 ml tetrahydrofuranu a 2 ml vody neposkytl významné zvýšení rozpustnosti. Heterogenní směs se intenzivně míchá při teplotě místnosti. Po míchání při teplotě místnosti po 1 hodinu je ještě přítomna heterogenní směs. Směs se dále ředí 7 ml vody a 4 ml tetrahydrofuranu. Výsledný čirý homogenní roztok se míchá při teplotě místnosti.

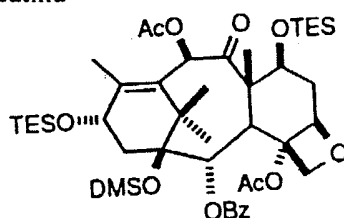
TLC po 2,5 hodinách po přidavku NaHCO_3 ukazuje pouze přítomnost taxolu (2:1 ethylacetát/hexan, PMA/Ethanol, UV). Reakční směs se zředí 25 ml ethylacetátu a 25 ml vody a třepe se. Vrstvy se oddělí a vodná frakce se extrahuje 3x25 ml ethylacetátu. Spojené organické frakce se suší nad síranem sodným, filtrují a zahuštěním se získá 104 mg slabě špinavě bílé pevné látky. ^1H NMR ukazuje na taxol. Získaná pevná látka se čistí chromatografií na silikagelu (kolona: 20 mm průměr x 70 mm délky) pomocí 2:1 ethylacetátu/hexanu až 4:1 ethylacetátu/hexanu a získá se 79,0 mg titulního produktu jako bílé pevné látky. Výtěžek = 86,4 %.

10 Příklad 17
Příprava 7,13-bisTES-baccatinu



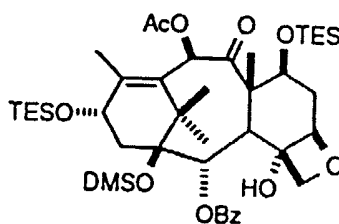
Baccatin III (3,102 g, 5,290 mmol) se rozpustí v suchém DMF (21 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá imidazol (1,80 g, 26,5 mmol) a dále TESCI (4,45 ml, 26,5 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a zředí se pomocí EtOAc (350 ml) a promyje se vodou (4 x 20 ml) a solankou. Organická vrstva se suší a zahustí se ve vakuu, zbytek se chromatografuje (20 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 4,00 g (89,1 %) požadovaného produktu.

20 Příklad 18
Příprava 1-DMS-7,13-TES-baccatinu



7,13-TES-baccatin (2,877 g, 3,543 mmol) se rozpustí v suchém DMF (17,7 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá imidazol (720,9 mg, 10,60 mmol) a potom dimethylchlorsilan (91,18 ml, 10,60 mmol). Reakční směs se míchá při této teplotě 45 minut a potom se zředí pomocí EtOAc (300 ml) a promyje se vodou (4 x 20 ml). Organická fáze se suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (10 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 2,632 g (85,4 %) požadovaného produktu.

30 Příklad 19
Příprava 4-hydroxy-7,13-bisTES-1-DMS-baccatinu



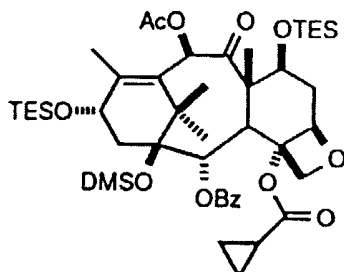
Silylovaný baccatinový derivát z příkladu 18 (815 mg, 0,935 mmol) se rozpustí v THF (15,6 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá Red-Al (0,910 ml, 60 % hmotn., 4,675 mmol). Po 40 minutách se reakce přeruší nasyceným roztokem tartrátu sodného (7 ml). Po 5 minutách se

reakční směs zředí pomocí EtOAc (250 ml). Organická fáze se promyje vodou a solankou a suší. Organická vrstva se pak zahustí ve vakuu, zbytek se chromatografuje (10 až 20 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 590 mg (76,0 %) požadovaného C4-hydroxy-baccatinového analogu.

5

Příklad 20

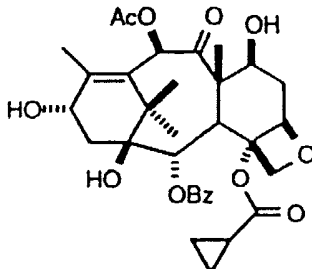
Příprava C4-cyklopropylesteru-7,13-bisTES-1-DMS-baccatinu



- 10 C4-Hydroxylový baccatinový derivát z příkladu 19 (196 mg, 0,236 mmol) se rozpustí v suchém THF (4,7 ml). Tento roztok se při 0 °C zpracuje s LHMDs (0,283 ml, 1M, 0,283 mmol), po 30 minutách se při téže teplotě přidá cyklopropankarbonylchlorid (0,032 ml, 0,354 mmol). Reakční směs se míchá při 0 °C 1 hodinu a potom se přeruší nasyceným NH₄Cl (3 ml). Reakční směs se extrahuje pomocí EtOAc (100 ml) a promyje se vodou a solankou. Organická vrstva se suší a zahustí ve vakuu. Výsledný zbytek se chromatografuje (10 % ethylacetátu v hexanech) a
- 15 získá se 137 mg (65 %) požadovaného produktu.

Příklad 21

Příprava C4-cyklopropanového esteru baccatinu



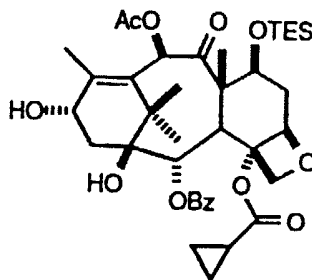
20

- 7,13-TES-1-DMS-4-cyklopropan-baccatin z příkladu 20 (673 mg, 0,749 mmol) se rozpustí v suchém acetonitrilu (6 ml) a THF (2 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá pyridin (2,25 ml) a pak 48% roztok HF (6,74 ml). Po 30 minutách při 0 °C se přidá TBAF (2,25 ml, 1M, 2,25 mmol). Přidá se další dávka TBAF až do spotřebování výchozího materiálu podle TLC.
- 25 Reakční směs se zahustí na sirup a potom se zředí pomocí EtOAc (350 ml) a promyje se 1N HCl, nasyceným roztokem NaHCO₃, solankou a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (60 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 366 mg (80 %) požadovaného produktu.

30

Příklad 22

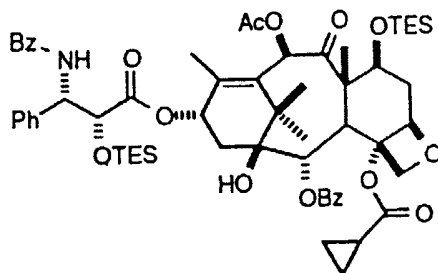
Příprava 7-TES-4-cyklopropan-baccatinu



4-Cyklopropan-baccatin z příkladu 21 (46,6 mg, 0,076 mmol) se rozpustí v suchém DMF (1 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá imidazol (20,7 mg, 0,305 mmol) a potom TESCl (0,0512 ml, 0,305 mmol). Reakční směs se míchá při 0 °C 30 minut a zředí se EtOAc (50 ml). Reakční směs se promyje vodou a solankou, suší a potom se zahustí ve vaku. Zbytek se chromatografuje (30 až 50 % ethylacetát v hexanech) a získá se 36 mg (65,1 %) požadovaného produktu.

Příklad 23

Příprava 2',7-bisTES-4-cyklopropan-paclitaxelu



10

THF (1 ml) roztok sloučeniny z příkladu 22 (30,0 mg, 0,0413 mmol) se ochladí na -40 °C a zpracuje se s LHMDs (0,062 ml, 0,062 mmol). Po 5 minutách se přidá THF roztok (0,5 ml) β-laktamu^x (23,6 mg, 0,062 mmol). Reakce se míchá při 0 °C 1 hodinu a potom se přeruší nasyceným roztokem NH₄Cl (1 ml). Reakční směs se extrahuje EtOAc (40 ml) a promyje se vodou a solankou. Organické fáze se suší a zahustí ve vakuu, zbytek se chromatografuje (20–30–60 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 24,5 mg (53,6 %) požadovaného produktu spolu s 5,1 mg (17 %) výchozího materiálu.

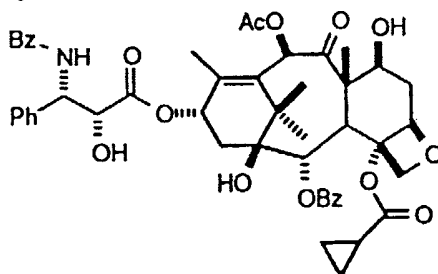
15

^xZpůsoby přípravy těchto beta-laktamů jsou popsány v patentu US 5 175 315

20

Příklad 24

Příprava 4-cyklopropanesteru paclitaxelu



25

Acetonitrilový roztok (0,5 ml) produktu z příkladu 23 (22,0 mg, 0,0220 mmol) se zpracuje při 0 °C s pyridinem (0,60 ml) a potom se 48 % HF roztokem (0,180 ml). Reakční směs se udržuje při 5 °C přes noc a potom se zředí EtOAc (30 ml) a promyje se vodou a solankou. Organická vrstva se suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (60 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 10,0 mg (57,2 %) požadovaného produktu.

30

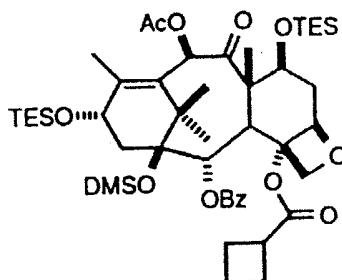
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,10–8,06 (m, 2H), 7,76–7,26 (m, 13H), 7,04 (d, J=9,1 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,5 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,19 (AB, q, J=8,4 Hz, 2H), 3,80 (d, J=6,9 Hz, 1H), 3,59 (d, J=4,8 Hz, 1H), 2,60–1,13 (m, 24H, včetně singletů při 2,23, 1,77, 1,66, 1,23, 1,14, 3H každý).

HRMS vypočteno pro C₄₉H₅₄NO₁₄ MH⁺: 880,3544, nalezeno: 880,3523.

35

Příklad 25

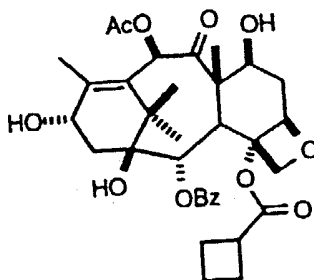
Příprava 7,13-TES-1-DMS-4-cyklobutylesteru baccatinu



- 5 THF roztok (2,6 ml) produktu z příkladu 19 (113,6 mg, 0,137 mmol) se zpracuje při 0 °C s LHMDs (0,178 ml, 1M, 0,178 mmol). Po 30 minutách při 0 °C se přidá cyklobutylkarbonylchlorid (24,4 mg, 0,206 mmol). Reakce se míchá při 0 °C 1 hodinu a přeruší nasyceným roztokem NH₄Cl (2 ml). Reakční směs se extrahuje EtOAc (75 ml), promyje se vodou a solankou. Organická vrstva se suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (10 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 80 mg (64,1 %) požadovaného produktu.

Příklad 26

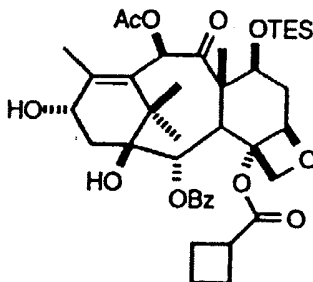
Příprava 4-cyklobutyl-baccatinu



- 15 K acetonitrilovému roztoku (3 ml) sloučeniny z příkladu 25 při 0 °C se přidá suchý pyridin (0,61 ml), potom 48% HF (1,83 ml). Po 1 hodině při 0 °C se přidá TBAF (0,61 ml), potom 48% HF (1,83 ml). Po 1 hodině při 0 °C se přidá TBAF (0,61 ml, 1M, 0,61 mmol). Přidává se další TBAF až do úplné spotřeby všeho výchozího materiálu. Potom se rozpouštědlo částečně odstraní a zbytek se zředí EtOAc (150 ml) a promyje se 1N HCl a nasyceným roztokem NaHCO₃. Organická vrstva se suší a zahustí se vakuu. Zbytek se chromatografuje (60 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 95,6 mg (75 %) požadovaného produktu.

Příklad 27

Příprava 7-TES-4-cyklobutylesteru-baccatinu

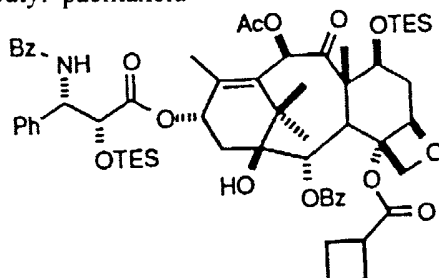


- 25 4-Cyklobutyl-baccatin z příkladu 26 (85 mg, 0,136 mmol) se rozpustí v suchém DMF (1,4 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá imidazol (36,9 mg, 0,543 mmol) a TESCI (91,2 µl, 0,543 mmol). Reakční směs se zředí EtOAc (75 ml) a promyje se vodou a solankou. Organická

vrstva se suší ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (40 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 74 mg (73,6 %) požadovaného produktu.

5 Příklad 28

Příprava 2',7-TES-4-cyklobutyl-paclitaxelu

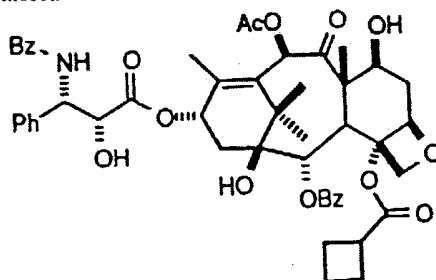


7-TES-4-cyklobutyl-baccatin z příkladu 27 (41 mg, 0,055 mmol) se rozpustí v THF (1 ml). Tento roztok se ochladí na -40°C a zpracuje se s LHMDs (0,083 ml, 1M, 0,083 mmol) a potom s THF roztokem (0,5 ml) β -laktamu z příkladu 23 (31,7 mg, 0,083 mmol). Reakční směs se udržuje na 0°C 1 hodinu a přeruší se NH_4Cl (2 ml). Reakční směs se extrahuje EtOAc (50 ml) a promyje se vodou a solankou. Organická vrstva se potom suší a zahustí ve vakuu, zbytek se chromatografuje (20 až 30 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 56 mg (90,2 %) požadovaného produktu.

15

Příklad 29

Příprava 4-cyklobutyl-paclitaxelu



2',7-TES-4-cyklobutyl-taxol z příkladu 28 (47 mg, 0,042 mmol) se rozpustí v acetonitrilu (1 ml), k tomuto roztoku se při 0°C přidá pyridin (0,125 ml), potom 48% HF (0,375 ml). Reakční směs se udržuje při 5°C přes noc. Reakce se pak zředí EtOAc (50 ml), promyje se 1N HCl, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Organická vrstva se suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (60 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 31,8 g (84,9 %) požadovaného produktu.

25

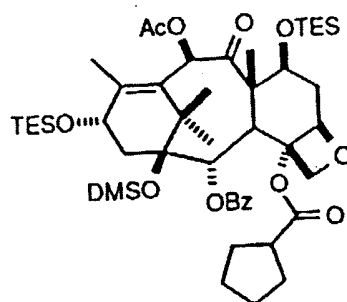
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,15–8,12 (m, 2H), 7,73–7,26 (m, 13H), 6,96 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,17 (m, 1H), 5,80 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 5,66 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,27 (AB q, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,78 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,61–1,14 (m, 25H, vč. singletů při 2,23, 1,76, 1,68, 1,23, 1,14, 3H každý).

HRMS vypočt. pro $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{NO}_{14}$ (MH^+): 894,3701, nalezeno 894,3669.

30

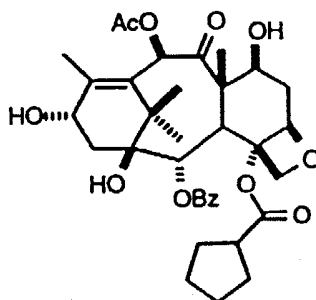
Příklad 30

Příprava 7,13-TES-1-DMS-4-cyklopentylesteru baccatinu



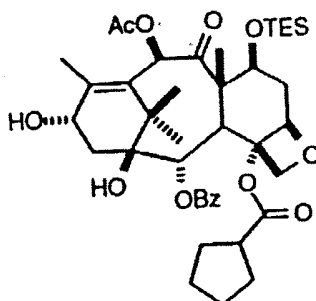
- THF roztok (3,5 ml) sloučeniny z příkladu 19 (147 mg, 0,177 mmol) se zpracuje při 0 °C s LHMDs (0,230 ml, 1M, 0,230 mmol). Po 30 minutách se přidá cyklopentylkarbonylchlorid (32,3 µl, 0,266 mmol). Reakce se míchá 1 hodinu při téže teplotě a potom se přeruší nasyceným roztokem NH₄Cl. Reakční směs se extrahuje a promyje a suší a zahustí se za vakua. Zbytek se chromatografuje (10 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 90 mg (55 %) požadovaného produktu.

10 Příklad 31
Příprava 4-cyklopentyl-baccatinu



- Acetonitrilový roztok (1,6 ml) produktu z příkladu 30 (75 mg, 0,081 mmol) se zpracuje při 0 °C s pyridinem (0,24 ml) a potom se 48% HF (0,72 ml). Reakce se míchá při 0 °C 1 hodinu a potom se přidá TBAF (0,405 ml, 1M, 0,405 mmol). Po 1 hodině se přidá dalších pět ekvivalentů činidla. Reakční směs se zředí EtOAc (100 ml) a promyje se 1N HCl a nasyceným roztokem NaHCO₃ a solankou. Organická vrstva se suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (50 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 44 mg (85 %) požadovaného produktu.

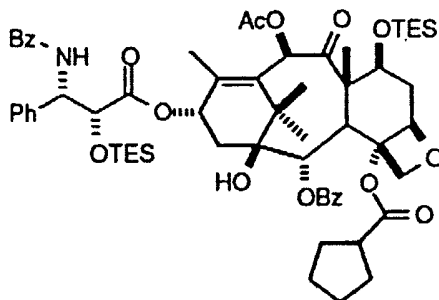
20 Příklad 32
Příprava 7-TES-4-cyklopentylesteru baccatinu



- 4-Cyklopentylbaccatin (35 mg, 0,055 mmol) se rozpustí v suchém DMF (1 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá imidazol (14,9 mg, 0,219 mmol) a potom TESCI (36,8 µl, 0,219 mmol). Reakční směs se míchá při 0 °C 30 minut a zředí se pomocí EtOAc (50 ml). Organická vrstva se promyje a suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (40 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 31 mg (75 %) požadovaného produktu.

Příklad 33

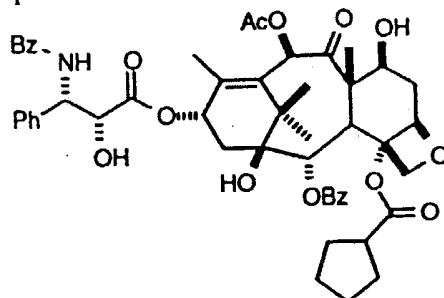
Příprava 2',7-TES-4-cyklopentylesteru baccatinu



- 5 THF roztok (0,6 ml) produktu z příkladu 32 (24,5 mg, 0,0324 mmol) se zpracuje při -40°C s LHDMS (0,049 ml, 1M, 0,049 mmol) a potom s THF roztokem (0,3 ml) β -laktamu z příkladu 23 (18,6 mg, 0,49 mmol). Reakční směs se míchá při 0°C 1 hodinu a potom se reakce přeruší nasyceným roztokem NH_4Cl . Reakční směs se extrahuje EtOAc (35 ml) a promyje se a suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (20 až 30 až 50 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 15,5 mg (42 %) požadovaného produktu spolu se 7,8 mg (31,8 %) nezreagovaného výchozího materiálu.

Příklad 34

- 15 Příprava 4-cyklopentylesteru paclitaxelu



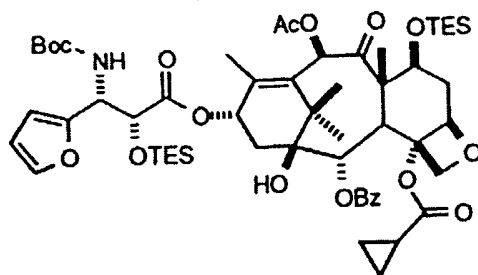
- Acetonitrilový roztok (0,3 ml) produktu z příkladu 33 (13 mg, 0,0115 mmol) se zpracuje při 0°C s pyridinem (0,035 ml) a potom se 48% HF (0,103 ml). Reakce se udržuje přes noc při 5°C . Reakční směs se potom zředí EtOAc (30 ml) a promyje se 1N HCl, NaHCO_3 a solankou. Organická vrstva se suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (50 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 7,3 mg (70,3 %) požadovaného produktu.

- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,17–8,14 (m, 2H), 7,74–7,26 (m, 13H), 6,90 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,75 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,79 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,24 (AB q, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,81 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,46 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,56–1,15 (m, 27H), včet. singletů při 2,24, 1,82, 1,68, 1,33, 1,15, 3H každý

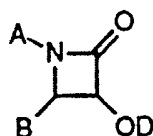
HRMS vypočteno pro $\text{C}_{51}\text{H}_{57}\text{NO}_{14}\text{Na}$ (MNa^+): 930,3677,
nalezeno 930,3714.

Příklad 35

Příprava 2',7-silylovaného-4-cyklopropan-taxanu s furylovým postranním řetězcem.



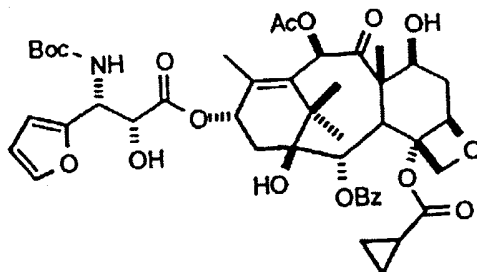
- THF roztok (2 ml) produktu z příkladu 22 (75,8 mg, 0,104 mmol) se zpracuje při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a LHMDs (0,136 ml, 1M, 0,136 mmol) a β -laktamem^x (57,3 mg, 0,156 mmol). Reakce se míchá při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 hodinu a potom se přeruší nasyceným roztokem NH_4Cl (1 ml). Reakční směs se extrahuje EtOAc, promyje a suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (20 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 113 mg (100 %) požadovaného produktu.



- A = benzoyloxykarbonyl
B = 2-furyl
D = silylchránicí skupina

Způsoby přípravy výše uvedeného beta-laktamu jsou popsány v patentu US 5 227 400.

- Příklad 36**
Příprava 4-cyklopropanového esteru taxanu s furylovým postranním řetězcem



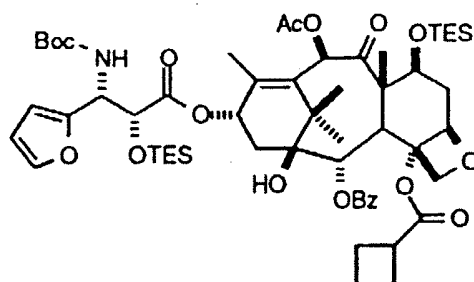
- Acetonitrilový roztok produktu z příkladu 35 (2 ml) se zpracuje při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ s pyridinem (0,27 ml), potom se 48% HF (0,81 ml). Reakce se udržuje při $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 3 hodiny, zředí se EtOAc (75 ml), promyje 1N HCl, nasyceným roztokem NaHCO_3 , solankou a suší se a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (50 až 60 % ethylacetátu v hexanech) získá se 68 mg (88,2 %) požadovaného produktu.

- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,09–8,06 (m, 2H), 7,62–7,37 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 6,37–6,30 (m, 3H), 6,19 (m, 1H), 5,65 (d, $J = 7,0\text{ Hz}$, 1H), 5,37 (d, $J = 9,9\text{ Hz}$, 1H), 5,23 (d, $J = 9,9\text{ Hz}$, 1H), 4,82 (d, $J = 8,3\text{ Hz}$, 1H), 4,76 (d, $J = 4,1\text{ Hz}$, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,18 (AB q, $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H), 3,85 (d, $J = 6,9\text{ Hz}$, 1H), 3,37 (d, $J = 5,4\text{ Hz}$, 1H), 2,55–1,01 (m, 33H, včet. singletů při 2,23, 1,90, 1,66, 1,26, 1,14, 3H každý, 1,33, 9H).

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{NO}_{16}(\text{MH}^+)$ 866,3599
nalezeno 866,3569.

Příklad 37

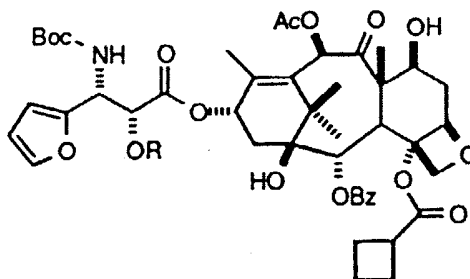
Příprava 2',7-silylovaného-4-cyklobutylesteru taxanu s furylovým postranním řetězcem



THF roztok (0,8 ml produktu z příkladu 22 se zpracuje při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ s LHMDs (0,050 ml, 1M, 0,050 mmol). Po 2 minutách se přidá β -laktam z příkladu 35 (18,2 mg, 0,050 mmol). Reakční směs se míchá při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 hodinu a přeruší se nasyceným roztokem NH_4Cl . Reakční směs se extrahuje a promyje, suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (20 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 33,0 mg (89,4 %) požadovaného produktu.

Příklad 38

Příprava 4-cyklobutylesteru taxanu s furylovým postranním řetězcem

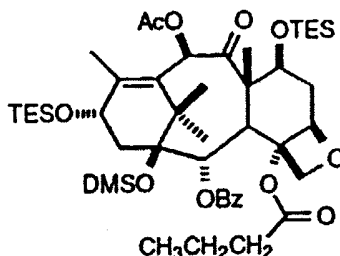


Acetonitrilový roztok (1 ml) produktu z příkladu 37 (30,0 mg, 0,027 mmol) se zpracuje při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ s pyridinem (0,081 ml) a potom se 48% HF (0,243 ml). Reakce se udržuje při $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ přes noc a zředí se pak EtOAc (50 ml), promyje 1N HCl, nasyceným roztokem NaHCO_3 a solankou. Organická vrstva se potom suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (60 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 22 mg (92,4 %) požadovaného produktu.

^1H NMR (300 Mhz, CDCl_3): δ 8,13–8,10 (m, 2H), 7,62–7,45 (m, 3H), 6,42–6,38 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,65 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 4,73 (dd, $J=2,0$ Hz, $J'=5,7$ Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,25 (AB q, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,80 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,27 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 2,61–1,15 (m, 34H, včet. singletů při 2,24, 1,86, 1,68, 1,26, 1,15, 3H každý, 1,33, 9H).

Příklad 39

Příprava 7,13-TES-1-DMS-4-butyátu baccatinu



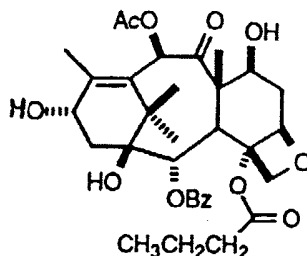
Derivát C4-hydroxyl-baccatinu z příkladu 19 (181 mg, 0,218 mmol) se rozpustí v suchém THF (4,4 ml). Tento roztok se při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zpracuje s LHMDs (0,262 ml, 1M, 0,262 mmol), a po 30 minutách při této teplotě se přidá butyrylchloridu (0,034 ml, 0,33 mmol). Reakční směs se míchá při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 hodinu a potom se přeruší nasyceným NH_4Cl (3 ml). Reakční směs se extrahuje EtOAc

(100 ml) a promyje se vodou a solankou. Organická vrstva se suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (10 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 138 mg (70,3 %) požadovaného produktu.

5

Příklad 40

Příprava C4-butyrylesteru baccatinu

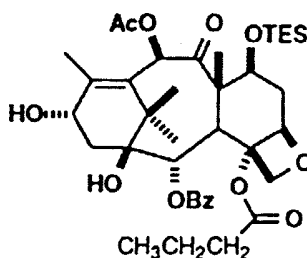


7,13-TEST-1-DMS-4-butyrát baccatinu z příkladu 39 (527 mg, 0,586 mmol) se rozpustí v suchém acetonitrilu (19,5 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá pyridin (1,95 ml) a potom 48% HF roztok (5,86 ml). Po 30 minutách při 0 °C se reakční směs udržuje na 5 °C přes noc. Potom se zředí EtOAc (400 ml) a promyje se 1N HCl, nasyceným roztokem NaHCO₃, solankou a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (60 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 286 mg (80 %) požadovaného produktu.

15

Příklad 41

Příprava 7-TES-4-butyrátu baccatinu

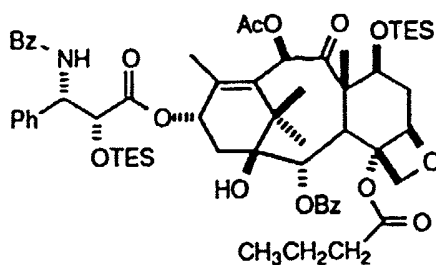


4-Butyrát baccatinu z příkladu 40 (286 mg, 0,466 mmol) se rozpustí v suchém DMF (2,3 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá imidazol (127 mg, 1,86 mmol) a potom TESCl (0,313 ml, 1,86 mmol). Reakční směs se míchá při 0 °C 30 minut a potom se zředí EtOAc (100 ml). Reakční směs se promyje vodou a solankou a suší, potom se zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (30 až 50 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 283,3 mg (83,5 %) požadovaného produktu.

25

Příklad 42

Příprava 2',7-bisTES-C4-butyrátu paclitaxelu



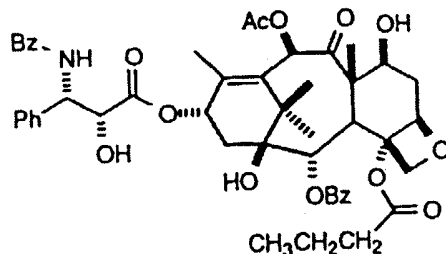
THF (8,3 ml) roztok produktu z příkladu 41 (300,6 mg, 0,413 mmol) se ochladí na -40 °C a zpracuje se s LHMDs (0,619 ml, 0,619 mmol). Po 5 minutách se přidá THF roztok 4,1 ml) β-laktamu z příkladu 23 (236 mg, 0,619 mmol). Reakce se míchá při 0 °C 1 hodinu a potom se

přeruší nasyceným NH_4Cl roztokem (3 ml). Reakční směs se extrahuje EtOAc 150 ml) a promyje se vodou a solankou. Organická fáze se suší a zahustí ve vakuu, zbytek se chromatografuje (20 až 30 až 60 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 377 mg (82,3 %) požadovaného produktu.

5

Příklad 43

Příprava C4-butyátu paclitaxelu



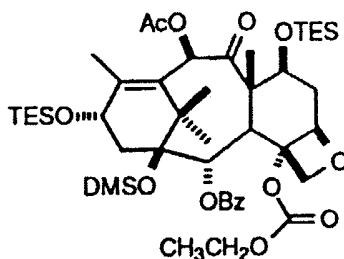
Acetonitrilový roztok (15,3 ml) produktu z příkladu 42 (366 mg, 0,334 mmol) se zpracuje při 0 °C s pyridinem (0,926 ml) a potom se 48% HF roztokem (2,78 ml). Reakční směs se udržuje při 5 °C přes noc a potom se zředí pomocí EtOAc (200 ml) a promyje se vodou a solankou. Organická vrstva se suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (60 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 274 mg (94,5 %) požadovaného produktu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,12–8,09 (m, 2H), 7,71–7,32 (m, 13H), 7,00 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,73 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,20 (AB a, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,77 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 2,66–0,85 (m, 26H, včetně singletů při 2,20, 1,76, 1,65, 1,21, 1,11, 3H každý, triplet při 0,88 3H).

20

Příklad 44

Příprava 7,13-TES-1-DMS-4-ethylkarbonátu baccatinu

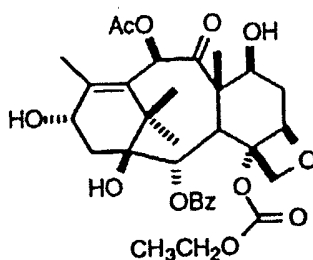


THF roztok (5 ml) produktu z příkladu 19 (205 mg, 0,247 mmol) se zpracuje při 0 °C s LHMDs (0,296 ml, 1M, 0,296 mmol). Po 30 minutách se při 0 °C přidá ethylchloromravenčan (0,0354 ml, 0,370 mmol). Reakce se míchá při 0 °C 1 hodinu a přeruší se nasyceným roztokem NH_4Cl (3 ml). Reakční směs se extrahuje EtOAc (100 ml), promyje se vodou a solankou. Organická vrstva se suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (10 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 155 ml (69,6 %) požadovaného produktu.

30

Příklad 45

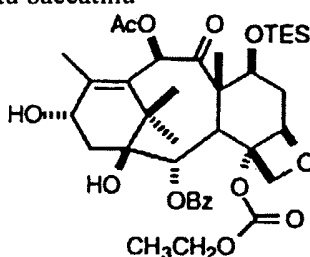
Příprava C4-ethylkarbonátu baccatinu



K acetonitrilovému roztoku (5,6 ml) produktu z příkladu 44 (152 mg, 0,160 mmol) při 0 °C se přidá suchý pyridin (0,56 ml), potom 48% HF (1,69 ml). Po 30 minutách při 0 °C se reakční směs udržuje přes noc při 5 °C. Potom se zbytek zředí EtOAc (150 ml) a promyje se 1N HCl a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se pak suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (60 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 99 mg (95,4 %) požadovaného produktu.

10 Příklad 46

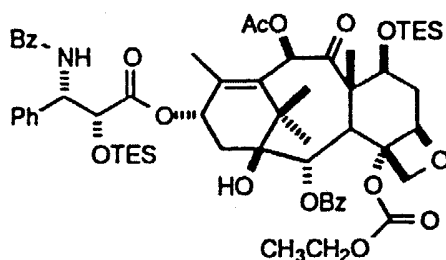
Příprava 7-TES-C4-ethylkarbonátu baccatinu



4-Ethylkarbonát baccatinu z příkladu 45 (95 mg, 0,154 mmol) se rozpustí v suchém DNF (0,771 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá imidazol (42 mg, 0,617 mmol) a TESCl (104 µl, 0,617 mmol). Reakční směs se zředí EtOAc (100 ml) a promyje vodou a solankou. Organická vrstva se suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (40 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 95 mg (84,4 %) požadovaného produktu.

20 Příklad 47

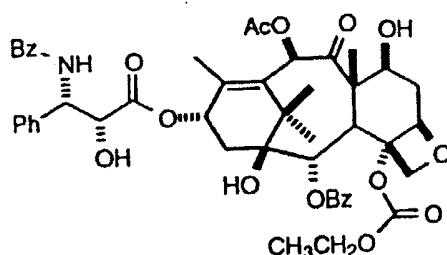
Příprava 2',7-TES-C4-ethylkarbonátu paclitaxelu



7-TES-4-ethylkarbonát baccatinu z příkladu 46 (93,4 mg, 0,128 mmol) se rozpustí v THF (2,6 ml). Tento roztok se ochladí na -40 °C a zpracuje se s LHMDs (0,192 ml, 1 M, 0,192 mmol) a potom s THF roztokem (1,3 ml) beta-laktamu z příkladu 23 (73,1 mg, 0,192 mmol). Reakce se udržuje na 0 °C 1 hodinu a přeruší se pomocí NH₄Cl (3 ml). Reakční směs se extrahuje EtOAc (100 ml) a promyje se vodou a solankou. Organická vrstva se pak suší a zahustí ve vakuu, zbytek se chromatografuje (20 až 30 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 118 mg (83,0 %) požadovaného produktu.

Příklad 48

Příprava C4-ethylkarbonátu paclitaxelu

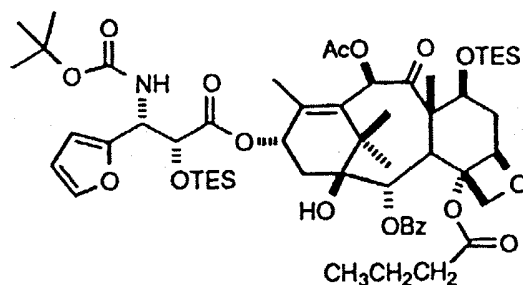


- 2',7-TES-4-ethylkarbonát taxolu z příkladu 47 (114 mg, 0,103 mmol) se rozpustí v acetonitrilu (5,1 ml), k tomuto roztoku se při 0 °C přidá pyridin (0,285 ml) a pak 48% HF (0,855 ml). Reakce se udržuje při 5 °C přes noc. Reakce se potom zředí EtOAc (100 ml), promyje se 1N HCl, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Organická vrstva se suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (60 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 75 mg (82,8 %) požadovaného produktu.

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,09–8,06 (m, 2H), 7,75–7,24 (m, 13H), 7,14 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,79 (d, J=7,1 Hz, 1H), 5,66 (d, J=6,9 Hz, 1H), 3,89 (d, J=4,3 Hz, 1H), 3,81 (d, J=6,9 Hz, 1H), 2,56–1,11 (m, 23H, včet. singletů při 2,21, 1,75, 1,65, 1,18, 1,11, 3H každý, triplet při 1,22, 3H).

Příklad 49

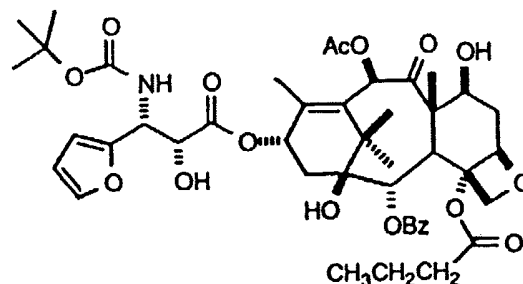
- 15 Příprava 2',7-silylatovaného-C4-butyátu taxanu s furylovým postranním řetězcem



- THF roztok (7,3 ml) 7-silyl-4-butyátu baccatinu z příkladu 41 (266 mg, 0,365 mmol) se zpracuje při -40 °C s LHMDs (0,548 ml, 1M, 0,548 mmol). Po 2 minutách se přidá THF (3,6 ml) beta-laktamu z příkladu 35 (201 mg, 0,548 mmol). Reakční směs se míchá při 0 °C 1 hodinu a přeruší se nasyceným roztokem NH₄Cl. Reakční směs se extrahuje a promyje, suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (20 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 399,0 mg (99 %) požadovaného produktu.

25 Příklad 50

- Příprava C4-butyátu taxanu s furylovým postranním řetězcem



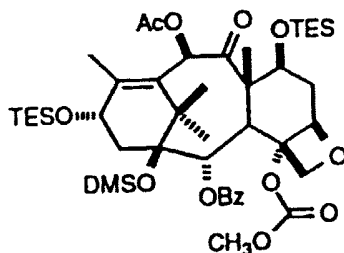
- Acetonitrilový roztok (18,2 ml) produktu z příkladu 49 (399,0 mg, 0,364 mmol) se zpracuje při 0 °C s pyridinem (1,01 ml) a potom se 48% HF (3,03 ml). Reakce se udržuje na 5 °C přes noc a zředí se EtOAc (200 ml), promyje se 1N HCl, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného

a solankou. Organická vrstva se pak suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (60 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 305 mg (96,5 %) požadovaného produktu.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,05–8,02 (m, 2H), 7,56–7,35 (m, 4H), 6,33–6,26 (m, 3H), 6,15 (m, 1H), 5,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,40 (d, J=9,7 Hz, 1H), 5,26 (d, J=9,7 Hz, 1H), 4,85 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,17 (AB q, J=8,4 Hz, 2H), 3,76 (d, J=6,9 Hz, 1H), 3,64 (J=6,0 Hz, 1H), 2,65–0,91 (m, 35H, včet. singletů při 2,18, 1,82, 1,62, 1,21, 1,09, 3H každý, 1,28, 9H, triplet při 0,94, 3H).

10 Příklad 51

Příprava 7,13-bis-TES-1-DMS-C4-methylkarbonátu baccatinu

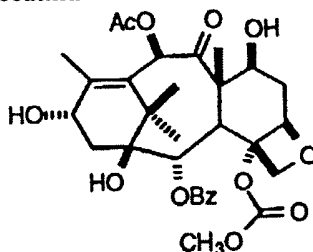


Sloučenina z příkladu 19 (118 mg, 0,150 mmol) se rozpustí v THF (3 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá LHMDs (0,180 ml, 1M, 0,180 mmol). Po 30 minutách se přidá methylchlorformiát (0,174 ml, 0,225 mmol). Po dalších 30 minutách se reakce přeruší NH₄Cl. Reakční směs se extrahuje EtOAc (100 ml). Organická vrstva se promyje vodou (10 ml x 2) a solankou (10 ml). Organická fáze se pak suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (5 až 10 % EtOAc/hexany) a získá se 104 mg (82,1 %) požadovaného produktu.

20

Příklad 52

Příprava C-4-methylkarbonátu baccatinu

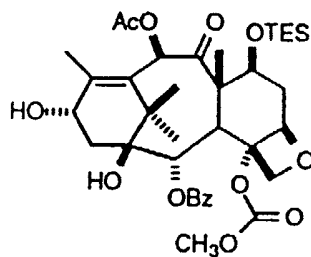


Sloučenina z příkladu 51 (89,0 mg, 0,105 mmol) se rozpustí v CH₃CN (3,5 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá pyridin (0,30 ml) a potom 48% HF (1,05 ml). Reakce se míchá při 0 °C 6 hodin, potom se zředí EtOAc (100 ml). Reakční směs se promyje 1N HCl (10 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml x 3). Organická fáze se suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (50 % EtOAc/hexany) a získá se 70 mg (100 %) požadovaného produktu.

30

Příklad 53

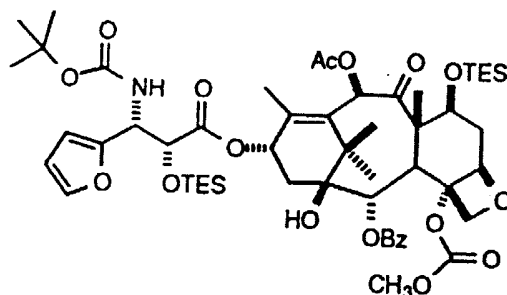
Příprava 7-TES-C4-methylkarbonátu baccatinu



Sloučenina z příkladu 52 (115,5 mg, 0,192 mmol) se rozpustí v DMF (0,960 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá imidazol (52,2 mg, 0,767 mmol). Po 30 minutách se reakční směs zředí EtOAc (100 ml). Organická vrstva se promyje vodou (10 ml x 2) a solankou (10 ml). Organická fáze se pak suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (40 % EtOAc/hexany) a získá se 113 mg (96,8 %) požadovaného produktu.

Příklad 54

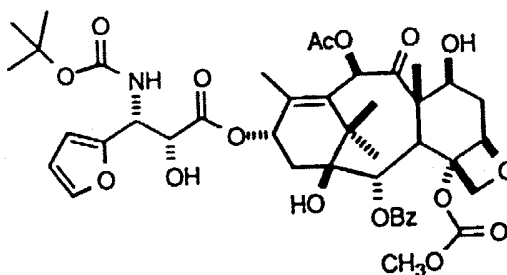
Příprava 2',7-silylatovaného C4-methylkarbonátu taxanu s furylovým postranním řetězcem



THF roztok (6,4 ml) 7-silyl-4-methylkarbonátu baccatinu z příkladu 53 (227,8 mg, 0,318 mmol) se zpracuje při -40 °C s LHMDs (0,350 ml, 1 M, 0,350 mmol). Po 2 hodinách se přidá THF roztok (3,6 ml) beta-laktamu z příkladu 35 (140 mg, 0,382 mmol). Reakční směs se míchá při 0 °C 1 hodinu a přeruší se NH₄Cl nasyceným roztokem. Reakční směs se extrahuje a promyje, suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (20 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 332,0 mg (96,3 %) požadovaného produktu.

Příklad 55

Příprava C4-methylkarbonátu taxanu s furylovým postranním řetězcem



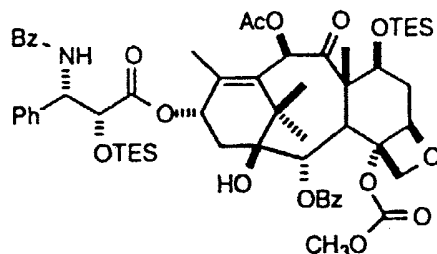
Acetonitrilový roztok (15,3 ml) z příkladu 54 (332,0 mg, 0,307 mmol) se zpracuje při 0 °C pyridinem (1,7 ml) potom 48% HF (5,1 ml). Reakce se udržuje při 5 °C přes noc a zředí se EtOAc (200 ml), promyje se 1N HCl, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Organická vrstva se pak suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (60 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 260 mg (99,0 %) požadovaného produktu.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,05–8,02 (m, 2H), 7,53–7,37 (m, 4H), 6,29–6,15 (m, 4H), 5,62 (d, J=6,9 Hz, 1H), 5,40 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,30 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J=9,3 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,16 (AB q, J=8,5 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (d, J=8,9 Hz, 1H), 3,69 (dd,

$J=5,5$ Hz, 1H), 2,63–1,08 (m, 28H, včet. singletů při 2,18, 1,85, 1,60, 1,20, 1,08, 3H každý, 1,26, 9H).

Příklad 56

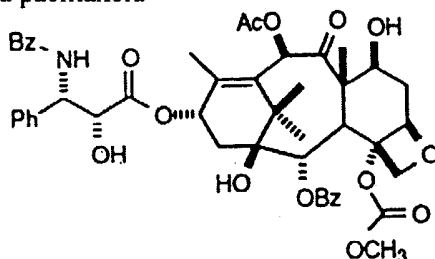
5 Příprava 2',7-silylatovaného C4-methylkarbonátu paclitaxelu



Sloučenina z příkladu 53 (113,3 mg, 0,158 mmol) se rozpustí v THF (3,16 ml). K tomuto roztoku se při -40 °C přidá KHMDS (0,237 ml, 1M, 0,237 mmol) a potom beta-lak- z příkladu 23 (90,43 mg, 0,237 mmol). Postupuje se stejně jak bylo uvedeno výše a získá se 159 mg, (91,6 %) požadovaného produktu.

Příklad 57

Příprava C4-methylkarbonátu paclitaxelu

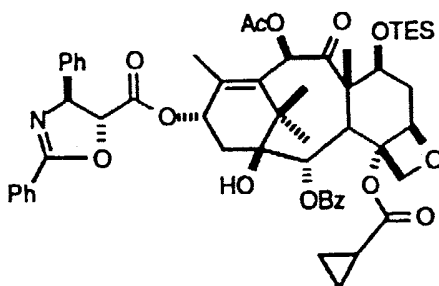


Sloučenina z příkladu 56 (149 mg, 0,136 mmol) se rozpustí v CH_3CN (6,8 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá pyridin (0,377 ml) a potom 48% HF (1,132 ml). Postupem uvedeným výše se získá 103,4 mg (87,6 %) požadovaného produktu.

20

Příklad 58

Příprava C4-cyklopropylesteru 7-TES-13-oxazol-baccatinu



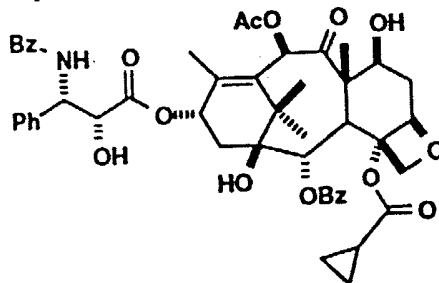
K suspenzi produktu z příkladu 22 (72 mg, 0,099 mmol) a produktu z příkladu 6 (29,4 mg, 0,110 mmol) v toluenu (2 ml) při teplotě místnosti se přidá DMAP (13,4 mg, 0,110). Po 10 minutách se přidá DCC (22,6 mg, 0,110). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Reakční směs se pak odfiltruje přes Celit, promyje se EtOAc. Organická vrstva se zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (30 % EtOAc/hexany) a získá se požadovaný produkt.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,27–8,24 (m, 2H), 8,03–7,26 (m, 13H), 6,42 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,67 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,50 (dd,

$J=6,6$ Hz, $J'=10,3$ Hz, 1H), 4,16 (AB q, $J=8,3$ Hz, 2H), 3,85 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 2,56–0,52 (m, 39H, včet. singletů při 2,15, 2,02, 1,68, 1,20, 1,18, 3H každý, triplet při 0,92, 9H).

5 Příklad 59

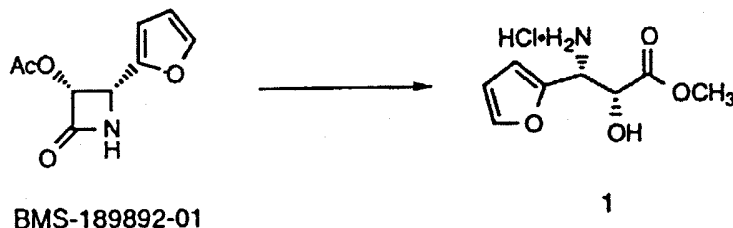
Příprava C4–cyklopropylesteru paclitaxelu



10 K roztoku produktu z příkladu 58 (83,4 mg, 0,084 mmol) v THF (0,8 ml) a methanolu (0,8 ml) při 0 °C se přidá 1N HCl (0,42 ml). Reakce se udržuje na 4 °C 14 hodin. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a přidá se nasycený hydrogenuhličitanový roztok (2,1 ml). Reakce se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny a potom se nalije do vody, reakční směs se extrahuje EtOAc (4 x 20 ml). Spojená organická vrstva se suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (60 % EtOAc/hexany) a získá se požadovaný produkt (45 mg) v 60% výtěžku.

15

Příklad 60

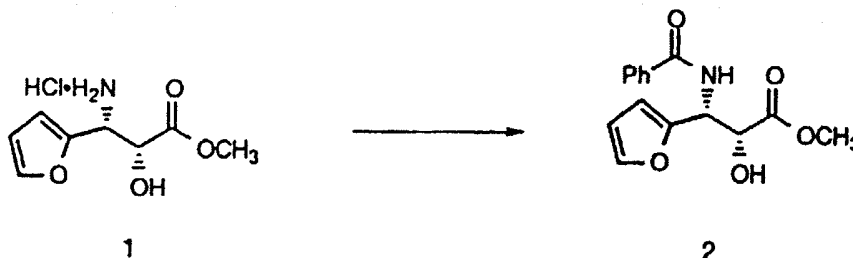


20 V sušárně sušené, argonem profouknuté 25ml baňce se BMS–189892–01 (485 mg, 3,0 mmol) rozpustí v suchém methanolu (5,0 ml). Do této baňky se přidá trimethylsilylchlorid (326 mg, 3,0 mmol) po kapkách pomocí stříkačky při 0 °C. Reakční směs se míchá při 0 °C 5 minut a potom se odstraní lázeň led–voda. Reakční směs se dále míchá 14 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se potom zahustí ve vakuu a sušením z vysokého vakua se získá 1 kvantitativně (691 mg, 100 %) jako bílá pěna.

1 Chem Abs.: 34408–064–33.

25

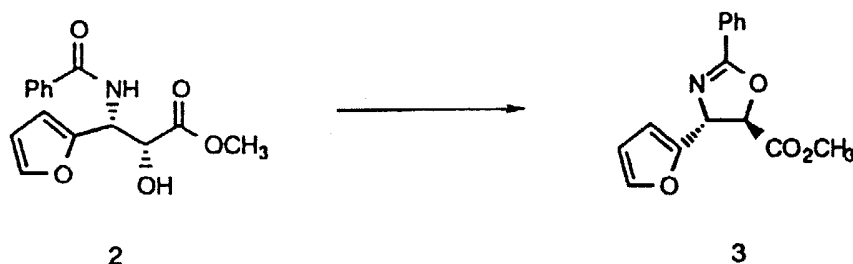
Příklad 61



30 Ve 25ml baňce (691 mg, 3,0 mmol) se rozpustí 1 z výše uvedeného příkladu v nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). K tomuto roztoku se přidá benzoylchlorformiát (512 mg, 3,0 mmol) při teplotě místnosti. Reakční směs se míchá 14 hodin při teplotě místnosti a během této doby se vytvoří bílá sraženina. Bílá sraženina se odfiltruje a promyje se vodou (2 x

5 ml) a hexanem (2 x 5 ml). Pevná látka se suší za vysokého vakua a získá se 2 jako špinavě bílá pevná látka (745 mg, 86 %).

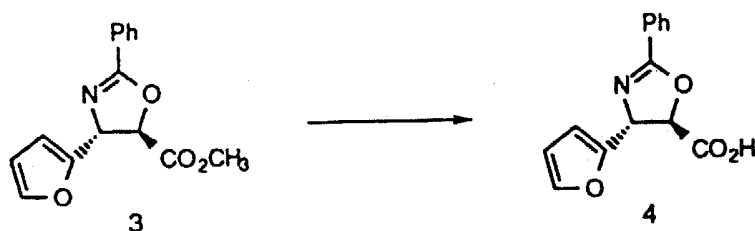
5 Příklad 62



V sušárně sušené, argonem profouknuté 25ml baňce opatřené Dean–Starkovým nástavcem, se 2 (745 mg, 2,58 mmol) rozpustí v toluenu (12 ml) a DMF (2,5 ml). Reakční směs se zahřívá k refluxu za míchání 28 hodin. Směs se zředí ethylacetátem (50 ml) a promyje se vodou (20 ml).
 10 Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (50 ml). Spojené organické frakce se suší nad MgSO_4 filtrují a zahuštěním ve vakuu se získá surový produkt 3 (630 mg, 77 %) jako tmavý olej. Surový 3 se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, 2 x 12 cm, 10 % ethylacetátu/hexan jako eluční činidlo) a získá se 3 jako lepivý bezbarvý olej (540 mg, 66 %).

15

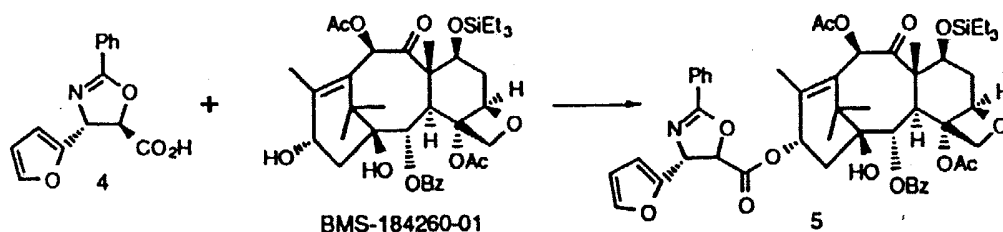
Příklad 63



Ve 25ml baňce se 3 (540 mg, 2,1 mmol) rozpustí v THF (6 ml) a vodě (3 ml). K tomuto roztoku se přidá pevný LiOH (82 mg, 2,0 mmol) najednou při teplotě místnosti. Výsledná směs se míchá 0,5 hodiny při teplotě místnosti. Reakce se přeruší přidávkem HCl (2,4 ml, 1,0N roztok) po kapkách při teplotě místnosti. Potom se směs nalije do vody (10 ml), extrahuje CH_2Cl_2 (4 x 15 ml), suší se nad síranem hořečnatým, filtruje a zahuštěním ve vakuu se získá surový 4 (420 mg, 82 %) jako žlutý olej, který se použije přímo v následujícím stupni bez dalšího čištění.

25

Příklad 64



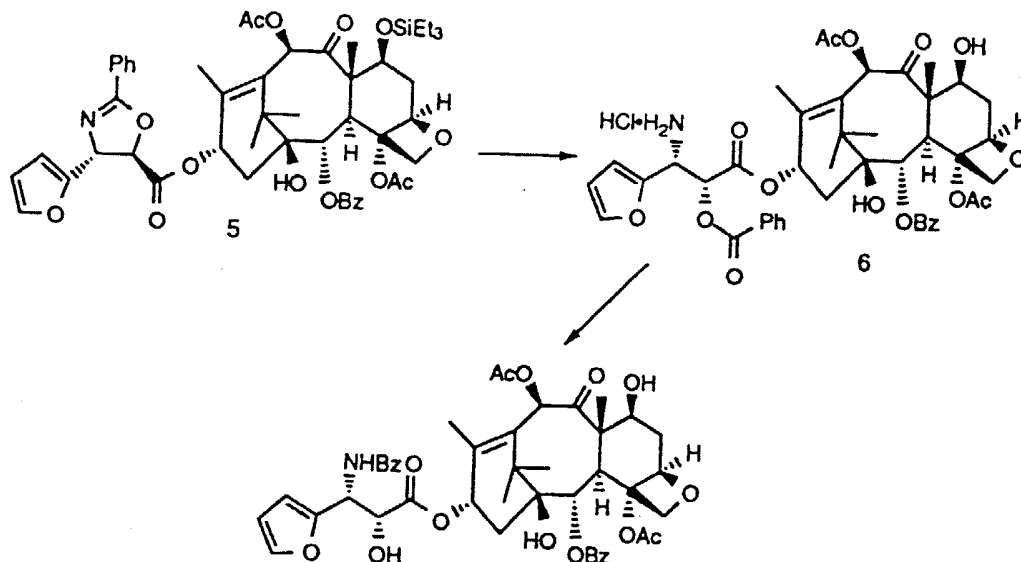
Ve 25ml v sušárně sušené, argonem profouknuté baňce se 4 (140 mg, 0,54 mmol) BMS-184260-01 (346 mg, 0,495 mmol) a N,N-dimethylaminopyridin (66 mg, 0,54 mmol) suspenduje v toluenu (10 ml) při teplotě místnosti. Po míchání suspenze po 20 minut se přidá 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (DCC) (111 mg, 0,54 mmol) v jedné dávce a směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Potom se k reakční směsi přidá N,N-dimethylaminopyridin (66 mg, 0,54 mmol) a 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (DCC) (111 mg, 0,54 mmol). Reakční směs se míchá 14 hodin. Směs se nalije do nasyceného NH_4Cl (20 ml) a extrahuje se ethylacetátem (100 ml). Organický extrakt

30

se filtruje přes Celite a Celitový sloupeček se pak promyje ethylacetátem (4 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se suší nad MgSO_4 , filtrují a zahustí se ve vakuu a získá se surový produkt 5 (582 mg, 125 %). Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, 2 x 12 cm, 5 % ethylacetátu/hexan jako eluční činidlo) a získá se 5 (413 mg, 89 %) jako bezbarvý olej.

5

Příklad 65

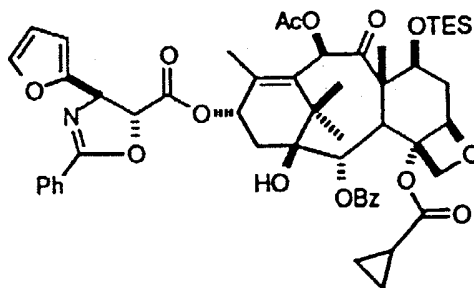


Ve 25ml baňce vysušené v sušárně, profouknuté argonem se rozpustí 5 (92 mg, 0,094 mmol) v THF (2,0 ml) a methanolu (2,0 ml). Do této baňky se přidá vodná HCl (0,5 ml 2,0N roztok) při 0 °C. Roztok se pak umístí na 14 hodin do lázně o teplotě 6 °C. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a do této baňky se přidá nasycený NaHCO_3 (5,0 ml). Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Směs se nalije do vody (10 ml) a extrahuje CH_2Cl_2 (4 x 20 ml). Spojené organické frakce se suší nad síranem hořečnatým, filtrují a zahuštěním ve vakuu se získá surový produkt (70 mg) jako bílá pevná látka. K horkému roztoku surového produktu rozpuštěného v CH_3OH (3,0 ml) se přidá voda (asi 1,0 ml) až do zákalu roztoku. Roztok se přes noc chladí v mrazničce. Bílá pevná látka se zfiltruje za použití středního skleněného fritového filtru a suší se za vysokého vakua. Získá se konečný produkt (51 mg, 64 %) jako bílá pevná látka.

20

Příklad 66

Příprava C4-cyklopropylesteru 7-TES-baccatinu s C13-(oxayolyl-furyl) postranním řetězcem



K toluenové suspenzi (2,5 ml) produktu z příkladu 22 (92,3 mg, 0,127 mmol) a produktu z příkladu 63 (36,0 mg, 0,140 mmol) při teplotě místnosti se přidá DMAP (17,1 mg, 0,140 mmol). Po 10 minutách se také přidá DCC (28,8 mg, 0,140 mmol). Po 2 hodinách při teplotě místnosti se přidá druhá dávka činidel. Reakce se míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se reakční směs odfiltruje a promyje EtOAc. Organická vrstvy se zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (30 % EtOAc/hexany) a získá se požadovaný produkt (125 mg), 100% výtěžek.

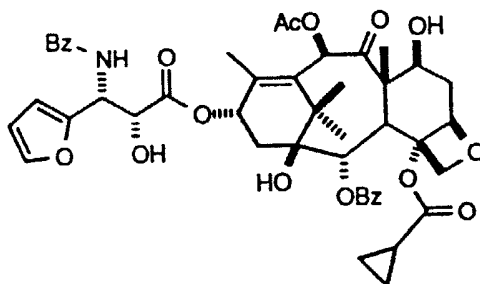
25

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,20–7,80 (m, 4H), 7,62–7,39 (m, 7H), 6,38 (m, 3H), 6,08 (m, 1H), 5,67 (m, 2H), 5,20 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 4,88 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J=6,6$ Hz, $J'=10,2$ Hz, 1H), 4,16 (AB q, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,86 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,54–0,52 (m, 39H, včet. singletů při 2,14, 2,03, 1,67, 1,21, 1,15, 3H každý, triplet při 0,91, 9H).

5 HRMS vypočt. pro $\text{C}_{53}\text{H}_{64}\text{NO}_{14}\text{Si}(\text{MH}^+)$: 966,4096, nalezeno: 966,4134.

Příklad 67

Příprava C4-cyklopropylesteru taxanu s furylovým postranním řetězcem



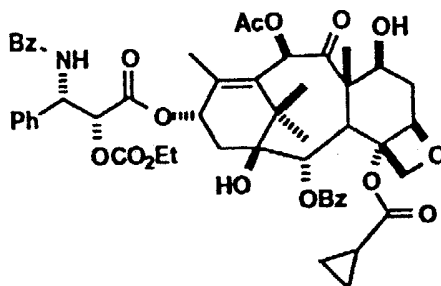
10 Sloučenina z příkladu 66 (69 mg, 0,0715 mmol) se rozpustí v THF (1,4 ml) a MeOH (1,4 ml). Tento roztok se pak zpracuje při 0 °C s 1N HCl (0,716 ml). Po 17 hodinách při 4 °C se reakční směs ohřeje na teplotu místnosti a zpracuje se s NaHCO_3 nasyceným roztokem (6,5 ml). Po 6 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs extrahuje EtOAc (4 x 20 ml). Spojená organická
15 vrstva se zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (60 % EtOAc/hexany) a získá se požadovaný produkt (37,4 mg) v 60% výtěžku.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,12–8,09 (m, 2H), 7,74–7,26 (m, 7H), 6,85 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,93 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,67 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,82 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,20 (AB q, $J=8,5$ Hz, 2H), 3,85 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,54–0,88 (m, 24H, včet. singletů při 2,23, 1,88, 1,67, 1,24, 1,14, 3H každý).

20 HRMS vypočteno pro $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{NO}_{15}(\text{MH}^+)$: 870,3337, nalezeno 870,3307.

Příklad 68

Příprava C4-cyklopropylesteru 2'-ethylkarbonátu



30 Dichlormethanový roztok (22,8 ml) produktu z příkladu 24 (1,333 g, 1,52 mmol) při 0 °C se přidá k EtPr_2N (1,586 ml, 9,10 mmol) a potom EtOCOCCl (0,87 ml, 9,10 mmol). Reakce se míchá při 0 °C 6 hodin. Potom se reakční směs zředí EtOAc (200 ml), promyje se vodou (20 ml x 3) a solankou. Organická vrstva se suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (50 % EtOAc/hexany) a získá se požadovaný produkt (1,281 g) v 88,8% výtěžku spolu s 86 mg výchozího materiálu (6,5 %).

35 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,12–8,10 (m, 2H), 7,76–7,26 (m, 13H), 6,90 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,27 (m, 2H), 6,01 (dd, $J=2,1$ Hz, $J'=9,3$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J=7,0$ Hz, m 1H), 5,55 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,83

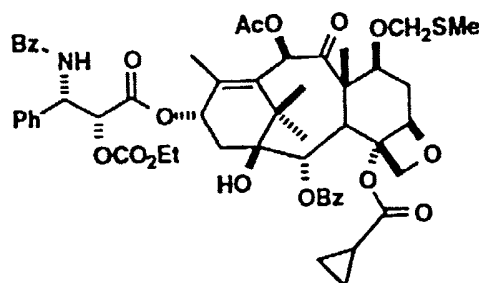
(d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,23 (m, 4H), 3,83 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 2,53–0,87 (m, 27H, včet. singletů při 2,22, 1,95, 1,87, 1,67, 1,26, 3H každý, triplet při 1,32, 3H).

HMRS vypočteno pro $C_{52}H_{58}NO_{16}$ MH^+ : 952,3756,
nalezeno 532,3726.

5

Příklad 69

Příprava C4–cyklopropan–2'–ethylkarbonát–7–substituovaného precursoru



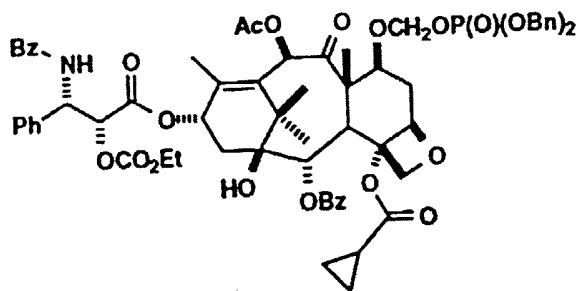
- 10 2'–Ethylkarbonát z příkladu 68 (53 mg, 0,056 mmol) se rozpustí v DMSO (0,5 ml), potom se přidá Ac_2O (0,5 ml). Reakce se míchá při teplotě místnosti 14 hodin. Reakční směs se zředí EtOAc (50 ml), promyje se vodou (5 ml x 3), nasyceným roztokem $NaHCO_3$ a solankou. Organická vrstva se potom suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (40 % EtOAc/hexany) a získá se 56,3 mg požadovaného produktu ve 100% výtěžku.

- 15 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,10–8,07 (m, 2H), 7,76–7,26 (m, 13H), 6,90 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,03 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,21 (m, 5H), 3,91 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 1H), 2,80–0,87 (m, 30H, včet. singletů při 2,17, 2,12, 2,11, 1,75, 1,22, 1,20, 3H každý, triplet při 1,32, 3H).

20

Příklad 70

Příprava C4–cyklopropan–2'–ethylkarbonát–7–fosfát precursoru



- 25 K dichlormethanovému roztoku (25,7 ml) produktu z příkladu 69 (1,30 g, 1,286 mmol) se přidá 4A síto (1,30 g) a potom THF roztok (25,7 ml) NIS (434 mg, 1,929 mmol) a dibenzylfosfát (537 mg, 1,929 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Potom se reakční směs filtruje přes Celite a promyje se EtOAc. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se rozpustí v EtOAc (200), promyje se 1% $NaHSO_3$, solankou a suší se nad síranem hořečnatý. Organická fáze se zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (50 % EtOAc/hexany) a získá se 1,278 g

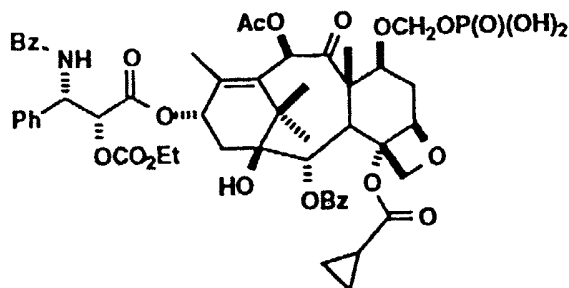
30

- 35 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,10–8,07 (m, 2H), 7,76–7,26 (m, 23H), 6,90 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,02 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,04 (m, 4H), 4,75 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,20 (m, 5H), 3,89 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,78–0,86 (m, 27H, včet. singletů při 2,18, 1,99, 1,67, 1,18, 1,09, 3H každý, triplet při 1,31, 3H).

35

Příklad 71

Příprava C4-cyklopropan-2'-ethylkarbonát-7-fosfátu

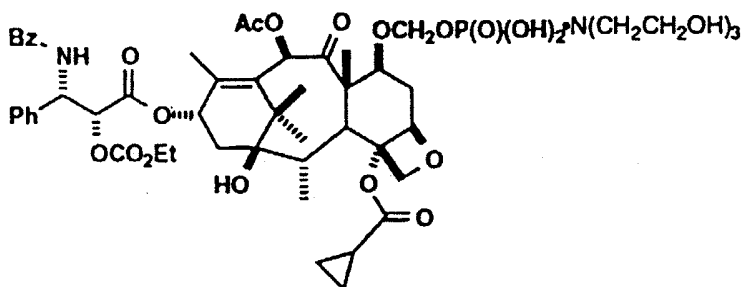


Sloučeniny z příkladu 70 (1,278 g, 1,03 mmol) se rozpustí v suchém EtOAc (41,2 ml). K tomuto roztoku se přidá katalyzátor Pd/C (438 mg, 10%, 0,412 mmol). Reakční směs se hydrogenuje pod tlakem 350 kPa 12 hodin. Reakční směs se pak filtruje a zahustí se ve vakuu a získá se 1,08 g surového produktu ve 100% výtěžku.

Surový produkt se použije v dalším stupni bez bližší charakterizace.

Příklad 72

Příprava C4-cyklopropan-2'-ethylkarbonát-7-fosfát-triethanolaminové soli



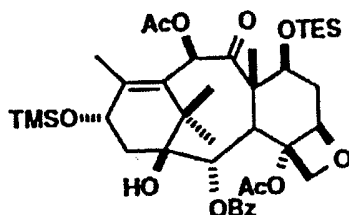
K EtOAc roztoku (6,8 ml) produktu z příkladu 71 (1,08 g, 1,02 mmol) se přidá 0,100M roztok triethanolaminu (6,8 ml, 0,15M) a EtOAc. Výsledná směs se umístí do -20°C . Směs se pak filtruje, pevná látka se promyje studeným 10% EtOAc/hexanem a suší se za vaku 12 hodin a získá se požadovaný produkt (1,00 g) v 81,2% výtěžku. Čistota konečného produktu byla stanovena (HPLC) jako vyšší než 97 %.

^1H NMR (CD_3OD): δ 8,10–8,07 (m, 2H), 7,80–7,26 (m, 14H), 6,38 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,89 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,23 (m, 5H), 3,88 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,80 (m, 6H), 3,30 (m, 1H), 3,18 (m, 6H), 2,97–0,86 (m, 26H, singletů při 2,15, 1,94, 1,69, 1,57, 1,13, 3H každý, triplet při 1,30, 3H).

HRMS vypočt. pro $\text{C}_{53}\text{H}_{61}\text{NO}_{20}\text{P}$ (MH^+ , $M=\text{kyselina}$): 1062, 3525,
nalezeno: 1062,3550.

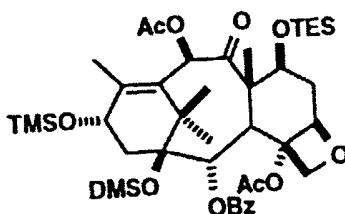
Příklad 73

Příprava 7-TES-13-TMS-baccatinu



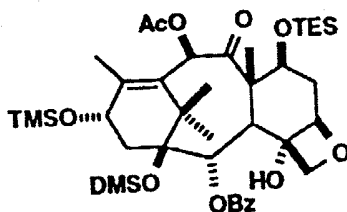
- 7-TES-baccatin z příkladu 10 (1,895 g, 2,707 mmol) se rozpustí v suchém DMF (10,8 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá imidazol (736,4 mg, 10,83 mmol), potom TMSCl (1,37 ml, 10,83 mmol). Reakční směs se míchá při 0 °C 1,5 hodiny. Reakční směs se pak zředí EtOAc (400 ml) a promyje se vodou (20 ml x 3), solankou (15 ml). Organická vrstva se pak suší a zahustí se ve vaku. Zbytek se chromatografuje (20 % EtOAc/hexany) a získá se 1,881 g (90 %) požadovaného produktu.

- Příklad 74
10 Příprava 7-TES-13-TMS-1-DMS-baccatinu



- 7-TES-13-TMS-baccatin z příkladu 73 (305 mg, 0,430 mmol) se rozpustí v suchém DMF (2 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá imidazol (87,6 mg, 1,289 mmol) a potom chlorodimethylsilan (122 mg, 1,289 mmol). Po 1 hodině se reakční směs zředí EtOAc (150 ml), promyje se vodou (10 ml x 3) a solankou (10 ml). Výsledná organická vrstva se suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (10 % EtOAc/hexany) a získá se 305 mg (92,4 %) požadovaného produktu.

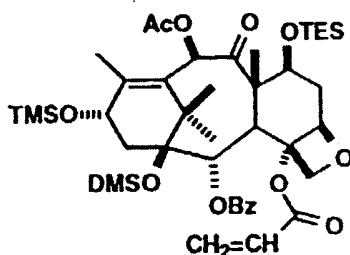
- Příklad 75
20 Příprava 7-TES-13-TMS-1-DMS-C4-hydroxy-baccatinu



- 1-DMS-7-TES-baccatin z příkladu 74 se rozpustí v suchém THF (8 ml). K tomuto roztoku se přidá 0 °C přidá Red-Al (0,314 ml, 60%, 1,61 mmol). Směs se míchá při 0 °C 40 minut, reakce se pak přeruší nasyceným roztokem vlnanu sodného (1 ml) po 2 minuty. Reakční směs se extrahuje EtOAc (150 ml), promyje se vodou (15 ml x 2) a solankou (15 ml). Organická vrstva se suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (10 až 20 % EtOAc/hexany) a získá se 143,8 mg (45,3 %) požadovaného produktu.

- NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,10–8,06 (m, 2H), 7,55–7,39 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 5,59 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,68 (dd, J=3,9 Hz, J2=9,6 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,21 (AB q, J=7,8 Hz, 2H), 4,03 (dd, J1=6,1 Hz, J2=11,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,48 (d, J=5,7 Hz, 1H), 2,74–0,48 (m, 34H, včet. singletů při 2,15, 2,06, 1,54, 1,16, 0,92, 3H každý), 0,28 (s, 9H), –0,015 až –0,32 (dublety, 3H každý).

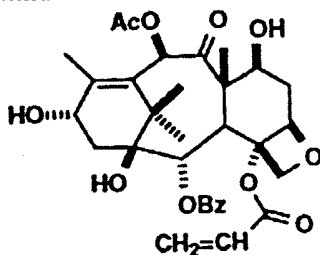
- Příklad 76
35 Příprava 7-TES-13-TMS-1-DMS-C4-/OC(O)CH=CH₂/baccatinu



Sloučenina z příkladu 75 (99 mg, 0,125 mmol) se rozpustí v suchém THF (2,5 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá LHMDs (0,150 ml, 1M, 0,150 mmol). Po 30 minutách se přidá akryloylchlorid (0,0153 ml, 0,188 mmol). Po dalších 30 minutách se reakce přeruší nasyceným roztokem NH₄Cl. Reakční směs se extrahuje EtOAc (100 ml) a promyje se vodou (10 ml x 2) a solankou (10 ml). Organická fáze se suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (5 až 10 % EtOAc/hexany) a získá se 57,5 mg (54,6 %) požadovaného produktu.

10 Příklad 77

Příprava C4/OC(O)CH=CH₂/baccatinu

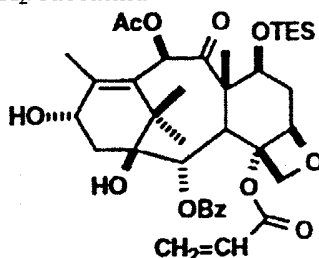


Sloučenina z příkladu 76 (105 mg, 0,125 mmol) se rozpustí v CH₃CN (2,5 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá pyridin (0,374 ml), Potom 48% HF (1,12 ml). Reakce se udržuje při 4 °C přes noc. Reakce se zředí pak EtOAc (75 ml). Organická vrstva se promyje 1N HCl (5 ml), nasyceným roztokem NaHCO₃ (5 ml x 3) a solankou. Organická fáze se pak suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (60 % EtOAc/hexany) a získá se 60,6 mg (81,3 %) požadovaného produktu.

20

Příklad 78

Příprava 7-TES-C4/OC(O)CH=CH₂/baccatinu

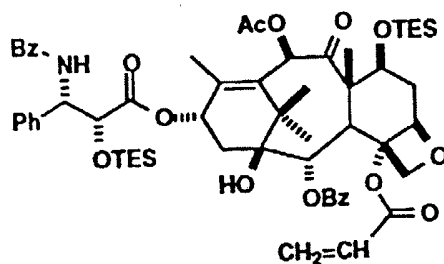


Triol z příkladu 77 (60,0 mg, 0,100 mmol) se rozpustí v suchém DMF (0,66 ml). K tomuto roztoku se při 0 °C přidá imidazol (27,2 mg, 0,400 mmol) a potom TESCl (0,0672 ml, 0,400 mmol). Po 30 minutách se reakce zředí EtOAc (75 ml), promyje se vodou (5 ml x 3) a solankou. Organická vrstva se pak suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (40 % EtOAc/hexany) a získá se 56,0 mg (78,4 %) požadovaného produktu.

30

Příklad 79

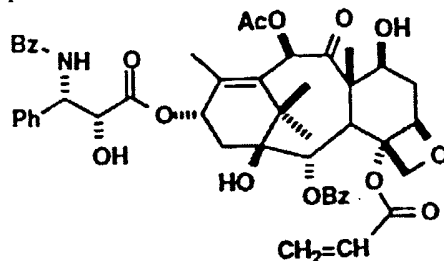
Příprava 2',7-bis-TES-4-/OC(O)CH=CH₂/paclitaxelu



- 5 Baccatin z příkladu 78 (50 mg, 0,0702 mmol) se rozpustí v THF (1,4 ml). K tomuto roztoku se při -40°C přidá LHMDs (0,0843 ml, 1M, 0,0843 mmol) a ihned potom THF (0,7 ml) roztok beta-laktamu z příkladu 23 (40,1 mg, 0,105 mmol). Po 2 minutách při -40°C se reakce míchá při 0°C 1 hodinu. Reakce se pak přeruší nasyceným roztokem NH_4Cl . Reakční směs se extrahuje EtOAc a promyje se vodou. Organická vrstva se suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (20 až 30 % EtOAc/hexany) a získá se 66 mg 86 % požadovaného produktu.

10 **Příklad 80**

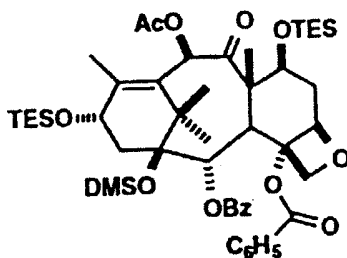
Příprava C4/OC(O)CH=CH₂/paclitaxelu



- 15 Sloučenina z příkladu 79 (46 mg, 0,0421 mmol) se rozpustí v CH_3CN (0,85 ml). K tomuto roztoku se při 0°C přidá pyridin (0,125 ml) a potom 48% HF (0,375 ml). Reakce se udržuje na 4°C přes noc. Reakční směs se pak zředí EtOAc (40 ml), promyje se 1N HCl (3 ml), nasyceným roztokem NaHCO_3 (3 ml x 3). Organická vrstva se suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (70 % EtOAc/hexany) a získá se 28 mg (76,9 %) požadovaného produktu.

20 **Příklad 81**

Příprava 7,13-bis-TES-DMS-C4-/C(O)C₆H₅/baccatinu

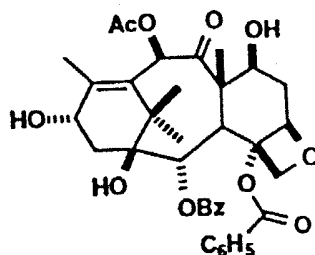


- 25 Sloučenina z příkladu 19 (279 mg, 0,336 mmol) se rozpustí v suchém THF (7 ml). K tomuto roztoku se při 0°C přidá LHMDs (0,403 ml, 1M, 0,403 mmol). Po 30 minutách se přidá benzoylchlorid (0,0585 ml, 0,504 mmol). Po 30 minutách se reakce přeruší nasyceným roztokem NH_4Cl . Reakční směs se extrahuje EtOAc (150 ml). Organická vrstva se promyje vodou a solankou a suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (10 % EtOAc/hexany) a získá se 215,5 mg (68,6 %) požadovaného produktu.

30

Příklad 82

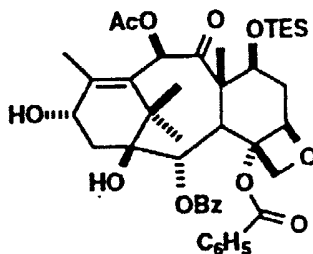
Příprava C4-benzoyl-baccatinu



- Sloučenina z příkladu 81 (161 mg, 0,172 mmol) se rozpustí v CH_3CN . K tomuto roztoku se při 0°C přidá pyridin (0,57 ml) a potom 48% HF (1,80 ml). Po 5 hodinách při 4°C se přidá další dávka reaktantu. Reakce se udržuje při 4°C přes noc. Reakční směs se potom zředí EtOAc (100 ml) a promyje se 1N HCl (5 ml), NaHCO_3 (5 ml x 3). Organická fáze se suší a zahustí ve vakuu. Zbytek takto získaný se chromatografuje (30 až 50 % EtOAc/hexany) a získá se 48 mg (43,0 %) požadovaného konečného produktu.

10 Příklad 83

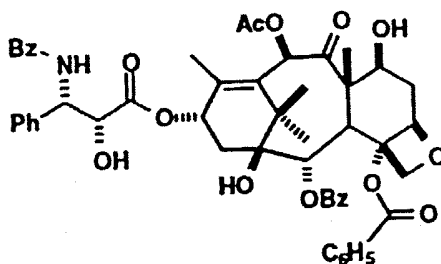
Příprava 7-TES-C4-benzoyl-baccatinu



- Triol z příkladu 82 (48,0 mg, 0,074 mmol) se rozpustí v DMF (0,40 ml). K tomuto roztoku se při 0°C přidá imidazol (20,1 mg, 0,296 mmol) a potom TESCl (0,0496 ml, 0,296 mmol). Po 30 minutách se reakční směs zředí EtOAc (45 ml) a promyje vodou (1 ml x 3) a solankou. Organická fáze se suší a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (40 % EtOAc/hexany) a získá se 48 mg (85,0 %) požadovaného konečného produktu.

20 Příklad 84

Příprava C4-benzoyl-paclitaxelu



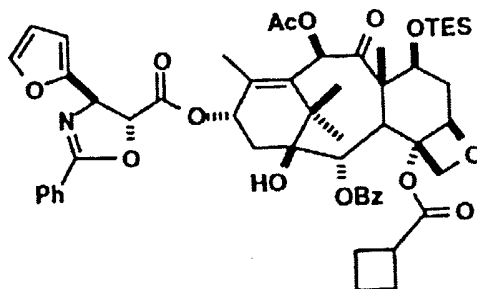
- Sloučenina z příkladu 83 (364,6 mg, 0,478 mmol) se rozpustí v THF (9,6 ml). K tomuto roztoku se při -40°C přidá LHMDs (0,718 ml, 1M, 0,718 mmol) a potom beta-laktam z příkladu 23 (273,5 mg, 0,718 mmol). Stejným postupem jako v předcházejících příkladech se získá 415 mg (75,9 %) sloučeniny. Tato se potom zbaví chránicích skupin rozpuštěním výše uvedené sloučeniny v CH_3CN (16,5 ml) a přidáním pyridinu (0,36 ml) při 0°C s následujícím přidavkem 48% HF (3,0 ml). Postupem podle stupňů z příkladu 80 se získá paclitaxelový analog – 315 mg (94,8 % výtěžek).

30

Příklad 85

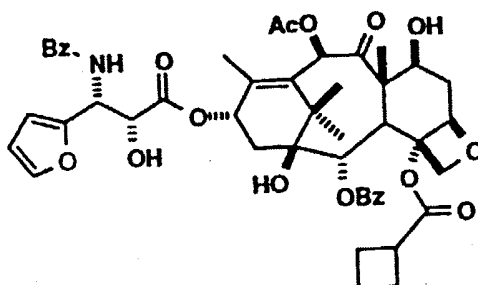
Příprava 4-cyklobutan-taxanu s furylovým postranním řetězcem

(A)



7-TES-4-cyklobutyl-baccatin z příkladu 27 (154 mg, 0,208 mmol) se rozpustí v suchém toluenu (4 ml). K tomuto roztoku se při teplotě místnosti přidá volná kyselina z příkladu 63 (64,2 mg, 0,250 mmol) a DMAP (30,5 mg, 0,250 mmol). Po 10 minutách se přidá DCC (51,4 mg, 0,250 mmol). Reakce se míchá 2 hodiny a pak se přidá další dávka DCC/DMAP. Reakce se dále míchá 12 hodin. Reakční směs se pak zfiltruje přes Celita a „koláč“ se promyje EtOAc. Spojená organická vrstva se zahustí ve vakuu a zbytek se chromatografuje (30 až 40 % ethylacetátu v hexanech) a získá se 222 mg (100 %) požadovaného produktu.

(B)



THF (2 ml) a MeOH (2 ml) roztok (A) (182 mg, 0,186 mmol) se zpracuje při 0 °C s 1N HCl (1,86 ml). Po 1 hodině při 0 °C se reakce udržuje na 4 °C přes noc. Reakční směs se pak zpracuje s nasyceným NaHCO₃ (9,6 ml). Po 5 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs zředí EtOAc (120 ml) a promyje se vodou (4 x 10 ml). Organická vrstva se pak suší mgSO₄ a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje (40 až 60 % ethylacetátu) v hexanech) a získá se 77 mg (47 %) požadovaného produktu.

¹H NMR (CDCl₃): 8,15–8,12 (m, 2H), 7,73–7,35 (m, 9H), 6,87 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,44 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,89 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,66 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,90 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,27 (AB q, J=8,4 Hz, 2H), 3,80 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,61–0,92 (m, 25H, včet. singletů při 2,22, 1,83, 1,69, 1,23, 1,13 3H každý). ¹³C NMR (CDCl₃): 203,6, 174,4, 172,4, 171,2, 166,9, 166,8, 150,9, 142,5, 142,0, 133,5, 133,3, 132,9, 131,9, 130,1, 130,0, 129,7, 128,5, 127,0, 110,8, 108,0, 84,6, 80,8, 78,9, 76,4, 75,4, 75,0, 72,5, 72,0, 71,3, 58,5, 50,1, 45,6, 43,1, 38,8, 35,6, 35,5, 26,7, 25,3, 25,1, 21,9, 20,7, 18,2, 14,6, 9,5

HRMS vypočt. pro C₄₈H₅₄NO₁₅ (MH⁺): 884, 3493, nalezeno 884,3472.

Příklad 86

Příprava paclitaxelu

Sloučenina z příkladu 10b se vloží do 5ml baňky a rozpustí se v THF. Přidá se methanol a slabě nažloutlý homogenní roztok se ochladí na 0 °C. Přidá se HCl a výsledný homogenní roztok se míchá při 0 °C 0,5 hodiny a pak se přenesse do prostoru o teplotě 4 °C. Po 19,5 hodinách od přidavku HCl TLC nevykazuje žádný výchozí materiál. Reakční roztok se přidá do baňky obsahující 20 ml 0,5 nasyceného roztoku NaCl. Výsledná heterogenní směs se míchá při teplotě místnosti 45 minut. Směs se filtruje a pevná látka se promyje 15 ml vody a suší vzduchem

v nálevce s fritou. Pevná bílá látka se pak promyje na fritě pomocí disoluce v THF do další baňka a zahuštěním se získá 0,169 g sklovité pevné látky. Materiál se přenese do lahvičky a rozpustí v 1,0 ml THF. Přidá se NEt_3 (4 ekv., 0,63 mmol, 88 ml) a vytvoří se sraženina. Heterogenní směs se míchá při teplotě místnosti. TLC vykazuje, že reakce je v podstatě úplná po 4,25 h po přidavku NEt_3 . Směs se zředí 5 ml EtOAc a 5 ml vody a třepe se. Vrstvy se oddělí. Vodná frakce se extrahuje dvakrát 5 ml EtOAc. Spojené organické frakce se promyjí 5 ml HCl (v), 5 ml nasyceného vodného NaCl a suší nad Na_2SO_4 , filtrují a zahuštěním se získá 0,127 g bílé pevné látky (paclitaxelu) ve výtěžku 93,9 %.

10 V popisu jsou používány zkratky, které mají význam vysvětlený v připojeném seznamu.

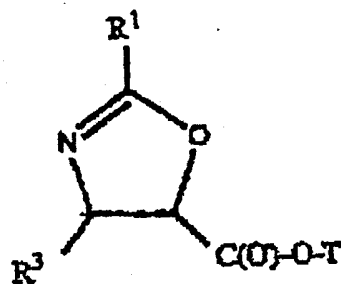
Seznam zkratk

	Me	methyl
	Et	ethyl
15	Ac	acyl
	Bz	benzoyl
	Bn	benzyl
	Ph	fenyl
	DMF	dimethylformamid
20	PMA	fosfomolybdenová kyselina
	LHMDS	lithium-hexamethyldisilan
	TBAF	tetrabutylamoniumfluorid
	TES	triethylsilan
	DMS	dimethylsilan
25	DMSO	dimethylsulfoxid (v případě použití jako rozpouštědlo)
	DMSO	dimethylsilanová chránicí skupina na kyslíku (pokud je znázorněna jako část chemické struktury)
	TMS	trimethylsilan
	TMSO	trimethylsilanová chránicí skupina na kyslíku
30	PPTS	pyridinium-p-toluensulfonová kyselina
	TMSCl	trimethylsilylchlorid.

35

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy taxanu nesoucího oxazolinový postranní řetězec obecného vzorce III



(III) ,

40

ve kterém

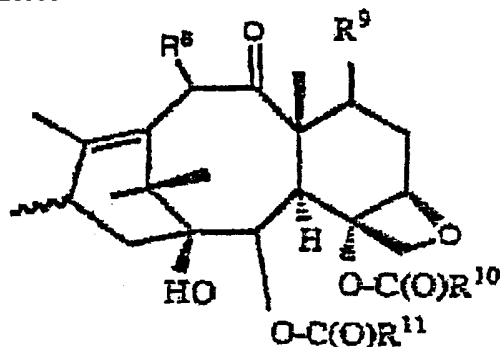
R^1 je R^5 nebo $\text{R}^7\text{-O-}$,

R^3 je fenyl, benzyl nebo furyl,

R^5 je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku nebo fenyl,

45 R^7 je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a

T je taxanová skupina vzorce



kde

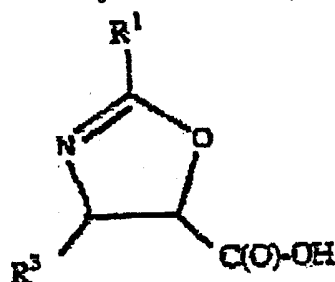
5 R^8 je vodík, hydroxyskupina, alkylkarbonyloxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části nebo $R^{14}-O-$,

R^9 je vodík, hydroxyskupina nebo $R^{14}-O-$,

R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku nebo fenylyl a

R^{14} je skupina chránící hydroxyskupinu,

10 nebo jeho soli, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat oxazolin obecného vzorce II



(II) ,

ve kterém

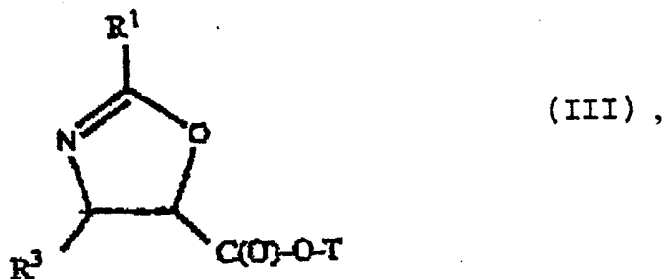
R^1 a R^3 mají výše definovaný význam,

15 nebo jeho sůl s příslušným taxanem, majícím hydroxyskupinu přímo navázanou na C-13, nebo jeho soli, za přítomnosti kondenzačního činidla, za vzniku uvedeného taxanu nesoucího postranní řetězec obecného vzorce III nebo jeho soli.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že kondenzační činidlo zahrnuje sloučeninu vybranou ze souboru zahrnujícího dicyklohexylkarbodiimid, 1,3-diizopropylkarbodiimid, hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu, chlorid bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosforečné kyseliny, karbonyldiimidazol, pivaloylchlorid a 2,4,6-trichlorbenzoylchlorid, spolu se sloučeninou vybranou ze souboru zahrnujícího 1-hydroxybenzotriazol, N-hydroxysukcinimid, triethylamin, pyridin a pyridin substituovaný v poloze 4 skupinou - $N(R^{16})(R^{17})$, kde R^{16} a R^{17} jsou nezávisle vybrány z alkyly s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenylu se 2 až 10 atomy uhlíku, alkynylu se 2 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkenylu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo heterocyklylu, nebo kde R^{16} a R^{17} dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocyklylovou skupinu.

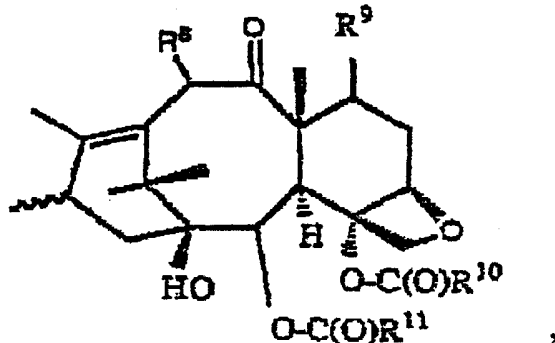
3. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R^1 je fenylyl nebo alkoxy skupina, 30 R^8 je hydroxyskupina nebo alkylkarbonyloxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části, R^9 je hydroxyskupina nebo chráněná hydroxyskupina, R^{10} je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a R^{11} je fenylyl.

4. Způsob podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R^1 je fenyl nebo *tert*-butoxyskupina, R^3 je fenyl nebo furyl, R^8 je hydroxyskupina nebo acetyloxyskupina, R^9 je hydroxyskupina nebo trialkylsilyloxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku v každé alkylové části a R^{10} je methyl.
5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedeným oxazolinem obecného vzorce II je (4*S*-*trans*)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylová kyselina nebo (4*S*-*cis*)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolkarboxylová kyselina nebo jejich směs a uvedeným taxanem je 7-triethylsilylbaccatin III nebo 7-trimethylsilylbaccatin III.
6. Taxan nesoucí oxazolinový postranní řetězec obecného vzorce III



ve kterém

- R^1 je R^5 nebo R^7-O- ,
 R^3 je fenyl, benzyl nebo furyl,
 R^5 je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku nebo fenyl,
 R^7 je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a
 T je taxanová skupina vzorce



kde

- R^8 je vodík, hydroxyskupina, alkylkarbonyloxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části, acetyloxyskupina nebo $R^{14}-O-$,
 R^9 je vodík, hydroxyskupina nebo $R^{14}-O-$,
 R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku nebo fenyl a
 R^{14} je skupina chránící hydroxyskupinu, vybraná ze souboru zahrnujícího methoxymethyl, 1-ethoxyethyl, 1-methoxy-1-methylethyl, benzyloxymethyl, (β -trimethylsilylethoxy)methyl, tetrahydropyranyl, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, *tert*-butyl(difenyl)silyl, trialkylsilyl, trichlor-methoxykarbonyl a 2,2,2-trichlorethoxymethyl,
 nebo jeho sůl.
7. Sloučenina podle nároku 6, obecného vzorce III, kde R^1 je fenyl nebo alkoxyskupina, R^8 je hydroxyskupina nebo alkylkarbonyloxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části, R^9 je

hydroxyskupina nebo uvedená chráněná hydroxyskupina, R^{10} je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku a R^{11} je fenyl.

5 8. Sloučenina podle nároku 7, obecného vzorce III, kde R^1 je fenyl nebo *tert*-butoxyskupina, R^3 je fenyl nebo furyl, R^8 je hydroxyskupina nebo acetyloxyskupina, R^9 je hydroxyskupina nebo trialkylsilyloxyskupina s 1 až 10 atomy uhlíku v každé alkylové části a R^{10} je methyl.

10 9. Sloučenina podle nároku 8, kterou je 7-triethylsilyl-13-[[*(4S-trans)*-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolyl]karbonyl]baccatin III a 7-trimethylsilyl-13-[[*(4S-trans)*-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oxazolyl]karbonyl]baccatin III.

15

Konec dokumentu
