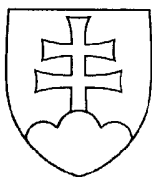


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 035

- (21) Číslo prihlášky: 438-95
(22) Dátum podania: 04.10.1993
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 92/11739
(32) Dátum priority: 05.10.1992
(33) Krajina priority: FR
(40) Dátum zverejnenia: 09.08.1995
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: 07.11.2000
(86) Číslo PCT: PCT/FR93/00965, 04.10.1993

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl⁷:

C 07D 305/14
C 07D 413/12
C 07C 271/22
C 07D 263/04

(73) Majiteľ patentu: RHONE-POULENC RORER S. A., Antony Cédex, FR;

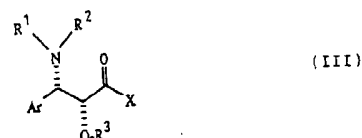
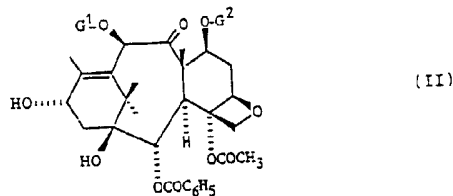
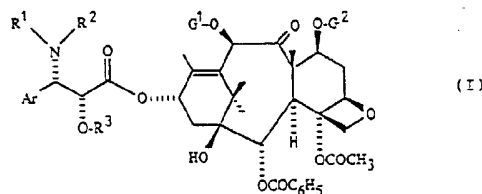
(72) Pôvodca vynálezu: Denis Jean-Noël, Uriage, FR;
Greene Andrew, Uriage, FR;
Mas Jean-Manuel, Villeurbanne, FR;

(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: Spôsob prípravy esterov baccatínu III alebo 10-desacetyl baccatínu III, ester baccatínu III alebo 10-desacetyl baccatínu III a medzi produkt na uvedený spôsob

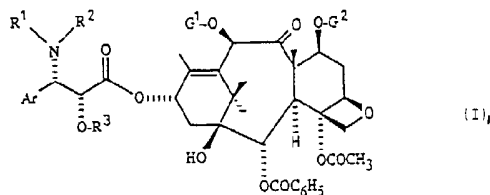
(57) Anotácia:

Spôsob prípravy esterov baccatínu III alebo 10-desacetyl baccatínu III všeobecného vzorca (I) esterifikáciou chráneného baccatínu III alebo 10-desacetyl baccatínu III všeobecného vzorca (II) aktivovanou kyselinou všeobecného vzorca (III). Estery všeobecného vzorca (I) sú užitočné na prípravu derivátov taxánu, ktoré majú protileukemické a protinádorové vlastnosti. Vo všeobecných vzorcoch (I), (II) a (III) Ar znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu a buď R¹ znamená prípadne substituovanú benzoylovú skupinu alebo skupinu vzorca R⁴-O-CO-, v ktorej R⁴ znamená alkylovú skupinu alebo 4- až 6-člennú dusíkatú heterocyklickú skupinu, R² znamená atóm vodíka a R³ znamená ochrannú skupinu hydroxyskupiny, alebo má R¹ už uvedený význam a R² a R³ spolu tvoria 5- alebo 6-členný prípadne substituovaný heterocyklus, G¹ znamená acetylovú skupinu alebo ochrannú skupinu hydroxyskupiny, G² znamená ochrannú skupinu hydroxyskupiny a X znamená acyloxyskupinu, aroyloxyskupinu alebo atóm halogénu. Predmetom vynálezu sú aj estery baccatínu III a 10-desacetyl baccatínu III a medzi produkt vzorca (III) na uvedený spôsob.



Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu prípravy esterov baccatínu III alebo 10-desacetylbaecatínu III všeobecného vzorca (I)



v ktorom

Ar znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom chlóru, atómom fluóru, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylaminoskupinou, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, acylaminoskupinou, v ktorej acylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo alkoxykarbonylamino skupinou, v ktorej alkoxylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, a

buď v prvom prípade

R¹ znamená benzoylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom chlóru, atómom fluóru, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylaminoskupinou, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, acylaminoskupinou, v ktorej acylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo alkoxykarbonylamino skupinou, v ktorej alkoxylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo skupinu všeobecného vzorca R⁴-O-CO-, v ktorom

R⁴ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 8 uhlíkových atómov, alebo 4- až 6-člennú nasýtenú alebo nenasýtenú dusíkatú heterocyklickú skupinu obsahujúcu ako heteroatóm jeden atóm dusíka a prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami, z ktorých každá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy,

R² znamená atóm vodíka a

R³ znamená ochrannú skupinu hydroxyskupiny zvolenú z množiny zahrnujúcej metoxymetylovú skupinu, 1-etoxyetylovú skupinu, benzyloxymetylovú skupinu, β-trimetylsilyloxyetylovú skupinu, tetrahydropyranolylovú skupinu, 2,2,2-trichlóretoxymetylovú skupinu, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo skupinu vzorca -ClI₂-Ph, v ktorej Ph znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo odlišnými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atómy halogénov, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy a alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy,

alebo v druhom prípade

R¹ má už uvedený význam a navyše znamená atóm vodíka, R² a R³ tvoria spoločne 5- alebo 6-členný nasýtený heterocyklus, ktorý obsahuje dva heteroatómy, tvorené atómom dusíka a atómom kyslíka, v ktorom sú R², resp. R³ viazané a ktorý je prípadne substituovaný v polohe 2 jedným alebo dvomi rovnakými alebo odlišnými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, aralkylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, a arylovú skupinu, pričom arylový zvyšok predposlednej uvedenej skupiny a posledná uvedená arylová skupina znamenajú fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo

niekoľkými alkoxy skupinami, z ktorých každá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, pričom uvedené dva substituenty v polohe 2 môžu tvoriť spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené, 4- až 7-členný kruh, alebo je v polohe 2 substituovaný trihalogénmetylovou skupinou alebo fenylovou skupinou substituovanou trihalogénmetylovým substituentom,

G¹ znamená acetylovú skupinu, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylovú skupinu a

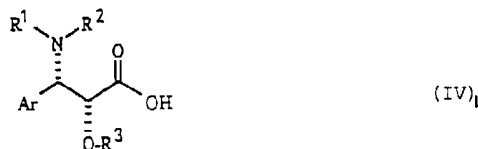
G² znamená 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu, 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylovú skupinu, trialkylsilylovú skupinu, alkyldiarylsilylovú skupinu alebo triarylsilylovú skupinu, v ktorých každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy a každý arylový zvyšok znamená fenylovú skupinu.

Estery všeobecného vzorca (I) sú užitočné na prípravu derivátov taxánu, ktoré majú protirakovinové a protinádorové vlastnosti.

Doterajší stav techniky

Je známy spôsob prípravy esterov všeobecného vzorca (I) za podmienok opísaných napríklad v európskych patentoch EP 0 336 840 a EP 0 336 841 alebo v medzinárodnej patentovej prihláške WO 92/09589. Za uvedených podmienok však boli pripravené len estery všeobecného vzorca (I) len s lineárnym bočným reťazcom a nie s bočným reťazcom tvoreným oxazolínovým kruhom (EP 0336840 a EP 0336841) a estery všeobecného vzorca (I), v ktorých je atóm dusíka bočného oxazolínového reťazca substituovaný výhradne *tert*-butyl-O-CO- skupinou (WO 92/09589).

Podľa týchto známych spôsobov sa esterifikácia baccatínu III alebo chráneného 10-desacetylbaecatínu III kyselinou všeobecného vzorca (IV)



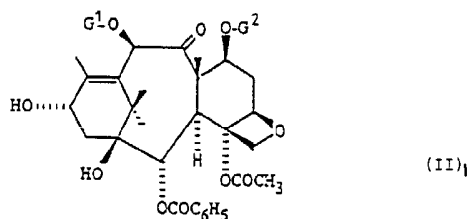
v ktorom Ar, R¹, R² a R³ majú uvedený význam, uskutočňuje v prítomnosti imidu, ako je dicyklohexylkarbodiimid, a dialkylaminopyridínu pri teplote medzi 60 a 90 °C.

Uskutočnenie týchto spôsobov vyžaduje použitie výrazného prebytku kyseliny všeobecného vzorca (IV) vzhľadom na derivát baccatínu.

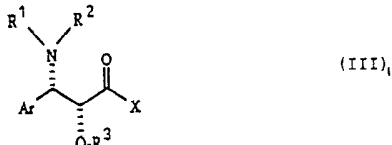
Okrem toho použitie kondenzačného činidla, akým je dicyklohexylkarbodiimid, môže v priemyselnom meradle viesť k problémom, pričom je dôležité, aby bolo možné tieto problémy eliminovať alebo obmedziť. V skutočnosti je dicyklohexylkarbodiimid drahým reakčným činidlom, ktoré vzhľadom na jeho alergizujúce vlastnosti vyžaduje použitie špecifických podmienok a ktorý vedie v priebehu jeho využitia k tvorbe dicyklohexylmočoviny, ktorej úplné odstránenie je často náročné.

Podstata vynálezu

V súčasnosti sa dospelo k novému zisteniu, že estery všeobecného vzorca (I) sa môžu získať esterifikáciou vhodne chráneného baccatínu III alebo 10-desacetylbaecatínu III všeobecného vzorca (II)



v ktorom G¹ a G² majú už uvedené významy, aktivovanou kyselinou všeobecného vzorca (III)



v ktorom Ar, R¹, R² a R³ majú už uvedený význam a X znamená acyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 5 uhlíkových atómov, aroyloxyskupinu, v ktorej aroylový zvyšok znamená fenylový zvyšok a ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo odlišnými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atómy halogénov, nitroskupinu, metylovú skupinu a metoxyskupinu, alebo atóm halogénu, a následnou izoláciou získaného produktu.

Výhodne sa spôsobom podľa vynálezu pripravujú estery baccatínu III alebo 10-desacetylbaecatínu III vzorca (I), v ktorom Ar, R¹, G¹ a G² majú významy uvedené v nároku 1 a R² a R³ tvoria oxazolidínový kruh substituovaný v polohe 2 jedným alebo dvomi rovnakými alebo rôznymi substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, alkyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, arylalkylovú skupinu, ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo aroylovú skupinu, pričom aroylovou skupinou je výhodne fenylová skupina prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými alkyloxyskupinami obsahujúcimi 1 až 4 uhlíkové atómy a dva substituenty v polohe 2 môžu tvoriť spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, 4- až 7-členný kruh, alebo tiež oxazolidínový kruh substituovaný v polohe 2 trihalogénmetylovou skupinou alebo fenylovou skupinou substituovanou trihalogénmetylovou skupinou.

Výhodne sa použije aktivovaná kyselina všeobecného vzorca (III), v ktorom X znamená *tert*-butylkarbonyloxyskupinu alebo 2,4,6-trichlórbenzoyloxyskupinu, alebo atóm chlóru.

Výhodne sa pracuje v prítomnosti bázy, najmä v prítomnosti organickej dusíkatej bázy.

Výhodne sa pracuje v prítomnosti organickej dusíkatej bázy zvolenej z množiny zahrnujúcej terciárne alifatické amíny, najmä trietylamin, pyridín a aminopyridíny, najmä 4-dimetylamínopyridín alebo 4-pyrolidinopyridín.

Výhodne sa pracuje v inertnom organickom rozpúšťadle, najmä zvolenom z množiny zahrnujúcej étery, ketóny, estery, nitrily, prípadne halogénované alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky.

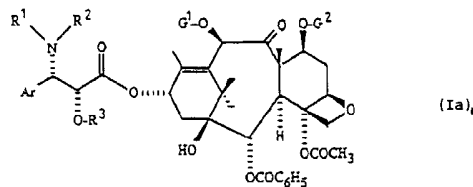
Ako organické rozpúšťadlá sa môžu uviesť étery, ako tetrahydrofurán, diizopropyléter, metyl-*tert*-butyléter alebo dioxán, ketóny, ako metylizobutylketón, estery, ako etylacetát, izopropylacetát alebo *n*-butylacetát, nitrily, ako acetonitril, alifatické uhľovodíky, ako pentán, hexán alebo heptán, halogénované alifatické uhľovodíky, ako dichlórmetán alebo 1,2-dichlórétán, a aromatické uhľovodíky, ako benzén, toluén, xylény, etylbenzén, izopropylbenzén alebo chlórbenzén. Obzvlášť zaujímavé sú v tomto smere aromatické uhľovodíky.

Výhodne sa esterifikácia uskutočňuje pri teplote medzi 0 a 90 °C, výhodnejšie pri teplote 20 °C.

Výhodne sa pracuje v prítomnosti 1 až 3 ekvivalentov aktivovanej kyseliny vzhľadom na chránený baccatín III alebo 10-desacetylbaecatín III.

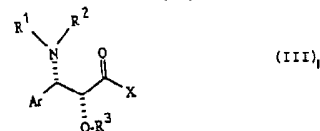
Výhodne sa pracuje v prítomnosti aspoň jedného ekvivalentu bázy.

Predmetom vynálezu sú ďalej nové estery baccatínu III alebo 10-desacetylbaecatínu III všeobecného vzorca (Ia)



v ktorom R² a R³ spoločne znamenajú oxazolidínový kruh, ktorý je prípadne substituovaný spôsobom uvedeným pre 5- alebo 6-členný nasýtený heterocyklus vo význame R² a R³ všeobecného vzorca (I) a Ar, G¹, G² a R⁴ majú významy uvedené pri všeobecnom vzorci (I) s výhradou spočívajúcou v tom, že R⁴ neznamená *tert*-butylovú skupinu.

Predmetom vynálezu je tiež medziprodukt na spôsob podľa vynálezu všeobecného vzorca (III)



v ktorom Ar, R¹, R², R³ a X majú už uvedené významy.

Aktivované deriváty všeobecného vzorca (III) sa môžu pripraviť, prípadne *in situ*, pôsobením halogenidu kyseliny všeobecného vzorca (V)



v ktorom Y znamená atóm halogénu, výhodne atóm chlóru, a R⁵ znamená alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom uhlíkovom reťazci alebo aroylovú skupinu, ktorá výhodne znamená fenylovú skupinu prípadne substituovanú 1 až 5 substituentmi, ktoré sú rovnaké alebo odlišné, zvolenými z množiny zahrnujúcej atómy halogénov, nitroskupinu, metylovú skupinu alebo metoxyskupinu, alebo tionyhalogenidu, výhodne tonylchloridu, na kyselinu všeobecného vzorca (IV).

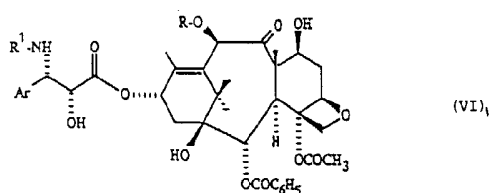
Všeobecne sa reakcia uskutočňuje v organickom rozpúšťadle inertného charakteru v prítomnosti dusíkatej organickej zásady pri teplote medzi 0 a 30 °C.

Ako organické rozpúšťadlá sa môžu použiť étery, ako tetrahydrofurán, diizopropyléter, metyl-*tert*-butyléter alebo dioxán, ketóny, ako metylizobutylketón, estery, ako etylacetát, izopropylacetát alebo *n*-butylacetát, nitrily, ako acetonitril, alifatické uhľovodíky, ako pentán, hexán alebo heptán, halogénované alifatické uhľovodíky, ako dichlórmetán alebo 1,2-dichlórétán, a aromatické uhľovodíky, ako benzén, toluén, xylény, etylbenzén, izopropylbenzén alebo chlórbenzén.

Ako dusíkaté organické bázy sa môžu uviesť terciárne alifatické amíny, ako trietylamin alebo pyridín, alebo aminopyridíny, ako 4-dimetylamínopyridín alebo 4-pyrolidinopyridín.

Všeobecne sa používa aspoň jeden ekvivalent produktu všeobecného vzorca (V) alebo tionyhalogenidu vzhľadom na kyselinu všeobecného vzorca (IV).

Estery všeobecného vzorca (I) sú obzvlášť použiteľné na prípravu derivátov taxánu všeobecného vzorca (VI)



v ktorom Ar a R¹ majú už uvedené významy, ktoré majú pozoruhodné protileukemické a protinádorové vlastnosti.

Zvlášť zaujímavé sú produkty všeobecného vzorca (VI), v ktorom Ar má už uvedený význam, R znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu a R¹ znamená benzoxylovú skupinu alebo *tert*-butoxykarbonylovú skupinu.

Produkt všeobecného vzorca (VI), v ktorom R znamená acetylovú skupinu, R¹ znamená benzoxylovú skupinu a Ar znamená fenylovú skupinu, je známy pod označením taxol.

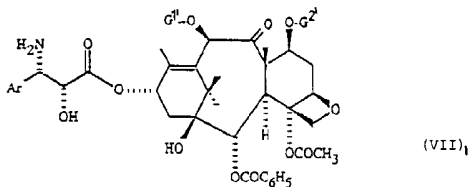
Produkt všeobecného vzorca (VI), v ktorom R znamená atóm vodíka, R¹ znamená *tert*-butoxykarbonylovú skupinu a Ar znamená fenylovú skupinu a ktorý je známy pod označením Taxoter, je predmetom európskeho patentu EP 0 253 738.

Analógy Taxoteru sú predmetom medzinárodnej patentovej prihlášky WO 92/09589.

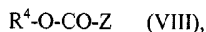
V závislosti od významov všeobecných symbolov R¹, R² a R³ sa môžu produkty všeobecného vzorca (VI) získať z produktu všeobecného vzorca (I)

- buď priamo, v prípade, že R¹ má uvedený význam, R² znamená atóm vodíka a R³ znamená ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, nahradením ochranných skupín R³, G¹ a G² atómami vodíka,

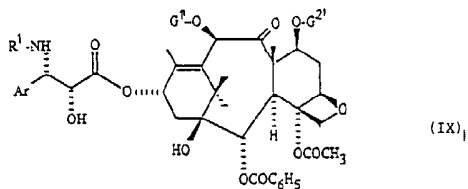
- v prípade, že R¹ má uvedený význam a R² a R³ tvoria spolu 5- alebo 6-členný heterocyklus, prípadne cez medzi-produkt všeobecného vzorca (VII)



v ktorom G¹ a G² sú rovnaké ako G¹ a G² a môžu navyše znamenať atóm vodíka, ktorý sa podrobí účinku aroylhalogenidu alebo reaktívneho derivátu všeobecného vzorca (VIII)



v ktorom R⁴ má uvedený význam a Z znamená atóm halogénu alebo zvyšok -O-R⁴ alebo -O-CO-OR⁴, v ktorých R⁴ má uvedený význam, za vzniku produktu všeobecného vzorca (IX)



ktorého ochranné skupiny G¹ a G² sa v prípade potreby nahradia atómami vodíka.

Najmä v prípade, keď vo všeobecnom vzorci (I) R² a R³ tvoria spolu oxazolidínový kruh, ktorý je gem-disubstituovaný v polohe 2, sa produkt všeobecného vzorca (VI) získa cez medziprodukt všeobecného vzorca (VII).

V prípade, že vo všeobecnom vzorci (I) znamená R¹ skupinu R⁴-O-CO- a keď R² a R³ tvoria spolu oxazolidínový kruh, ktorý je mono-substituovaný v polohe 2, môže sa produkt všeobecného vzorca (IX), v ktorom R¹ = R⁴-O-CO-, získať priamo z produktu všeobecného vzorca (I).

Produkt všeobecného vzorca (VII), v ktorom G¹ znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu a G² znamená atóm vodíka, sa môže získať z produktu všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ znamená skupinu R⁴-O-CO-, v ktorej R⁴ znamená alkylovú skupinu, ktorá je substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénov, a R² a R³ tvoria spolu oxazolidínový kruh, ktorý je mono-substituovaný alebo gem-disubstituovaný v polohe 2.

Produkt všeobecného vzorca (VII) sa môže získať tiež z produktu všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ znamená atóm vodíka a R² a R³ tvoria spolu oxazolidínový kruh, ktorý je substituovaný v polohe 2 trihalogénmetylovou skupinou alebo fenylovou skupinou substituovanou trihalogénmetylovou skupinou.

Priame nahradenie ochranných skupín R³, G¹ a G² produktu všeobecného vzorca (I) alebo G¹ a G² produktu všeobecného vzorca (IX) atómami vodíka sa uskutočňuje pôsobením zinku, prípadne v kombinácii s meďou, v prítomnosti kyseliny octovej pri teplote medzi 30 a 60 °C alebo pomocou minerálnej alebo organickej kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová, v roztoku alifatického alkoholu s 1 až 3 atómami uhlíka alebo alifatického esteru, ako je etylacetát, izopropylacetát alebo n-butylacetát, v prítomnosti zinku, prípadne v kombinácii s meďou, v prípade, že R³ a G¹ a/alebo G² znamenajú 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu, alebo v kyslom prostredí, akým je napríklad kyselina chlorovodíková v roztoku alifatického alkoholu s 1 až 3 atómami uhlíka (metanol, etanol, propanol, izopropanol) alebo vodný roztok kyseliny fluorovodíkovej pri teplote medzi 0 a 40 °C, v prípade, že R³ a G¹ a/alebo G² znamenajú silylovanú skupinu. Keď R³ znamená skupinu -CH₂-Ph, je nevyhnutné nahradiť túto ochrannú skupinu atómom vodíka hydrogenolýzou v prítomnosti katalyzátora potom, čo boli nahradené skupiny G¹ a G² atómami vodíka za už opísaných podmienok.

Produkt všeobecného vzorca (VII) sa môže získať z produktu všeobecného vzorca (I), v ktorom R² a R³ tvoria spolu oxazolidínový kruh, ktorý je gem-disubstituovaný v polohe 2, pôsobením kyseliny mravčej, prípadne v alkohole, ako je etanol, alebo plynného chlorovodíka v alkohole, akým je etanol.

Produkt všeobecného vzorca (IX), v ktorom R¹ znamená skupinu R⁴-O-CO-, sa môže získať priamo z produktu všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ znamená skupinu R⁴-O-CO- a R² a R³ tvoria spolu oxazolidínový kruh, ktorý je mono-substituovaný v polohe 2, pôsobením kyseliny, ako je kyselina metánsulfónová, pri teplote medzi 0 a 40 °C.

Produkt všeobecného vzorca (VII), v ktorom G¹ znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu a G² znamená atóm vodíka, sa môže získať z produktu všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ znamená skupinu R⁴-O-CO-, v ktorej R⁴ znamená alkylovú skupinu substituovanú jedným alebo niekoľkými atómami halogénov, a R² a R³ tvoria spolu oxazolidínový kruh, ktorý je monosubstituovaný alebo gem-disubstituovaný v polohe 2, pôsobením zinku v kyseline octovej alebo elektrochemicky.

Produkt všeobecného vzorca (VII), v ktorom G¹ znamená acetylovú skupinu alebo ochrannú skupinu hydroxyskupiny a G² znamená ochrannú skupinu hydroxyskupiny, sa môže získať z produktu všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ znamená atóm vodíka a R² a R³ tvoria spolu oxazolidínový kruh, ktorý je substituovaný v polohe 2 trihalo-

génmetylovou skupinou alebo fenylovou skupinou substituovanou trihalogénmetylovou skupinou, pôsobením zinku v kyseline octovej.

V nasledujúcej časti opisu bude vynález bližšie objasnený pomocou konkrétnych príkladov jeho uskutočnenia, pričom tieto príklady majú iba ilustračný charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený definíciou patentových nárokov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Do reaktora s obsahom 50 cm³ sa pod inertnou atmosférou a pri teplote blízkej teplote 20 °C zavedie 0,321 g (4S,5R)-5-karboxy-2,2-dimetyl-4-fenyl-3-(*tert*-butoxykarbonyl)-1,3-oxazolidín, 0,244 g 2,4,6-trichlórbenzoylchloridu, 8 cm³ bezvodého toluénu a 0,101 g trietylamínu. Reakčná zmes sa nechá dve hodiny miešať pri teplote blízkej 20 °C. Potom sa pridá 0,896 g 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β ,13 α -dihydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -bis-(2,2,2-trichlóretoxykarbonyloxy)-11-taxénu a 0,122 g 4-dimetylaminopyridínu. Po 20 hodinách miešania pri teplote blízkej 20 °C sa vylúčený trietylamín-hydrochlorid oddelí filtráciou a premyje toluénom. Toluénová fáza sa dvakrát premyje 10 cm³ vody, vysuší nad síranom sodným a zahustí pri zníženom tlaku. Analýzou uskutočnenou veľmi rýchlou kvapalinovou chromatografiou (HPLC) sa stanoví, že výtťažok (4S,5R)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -bis-(2,2,2-trichlóretoxykarbonyloxy)-11-taxén-13 α -yl-2,2-dimetyl-4-fenyl-3-(*tert*-butoxykarbonyl)-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu tvorí 77 %, vzťahnuté na transformovaný alkohol, a 63 %, vzťahnuté na alkohol použitý pri reakcii.

Príklad 2

Do banky s obsahom 50 cm³, vybavenej magnetickým miešadlom, sa pod atmosférou argónu zavedie 275 mg kyseliny (2R,3S)-3-fenyl-3-*tert*-butoxykarbonylamino-2-(1-etoxyetoxy)propiónovej (0,78 mmol) v roztoku 13 cm³ bezvodého toluénu. Potom sa postupne pridá 108,5 μ l trietylamínu (0,78 mmol) a 189,5 mg 1-chlórkarbonyl-2,4,6-trichlórbenzenu (0,78 mmol). Reakčná zmes sa mieša 54 hodín pri teplote blízkej 25 °C. Do bezfarebnej heterogénnej zmesi sa pridá 190,6 mg 4-dimetylaminopyridínu (1,56 mmol). Zmes sa nechá 4 minúty reagovať pri teplote blízkej 25 °C, potom sa pridá 116 mg (0,13 mmol) 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β ,13 α -dihydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -bis-(2,2,2-trichlóretoxykarbonyloxy)-11-taxénu. Zmes sa nechá reagovať 5 minút pri teplote blízkej 25 °C, potom sa reakčná zmes zahreje na teplotu 72 až 73 °C. Zmes sa potom nechá reagovať pri intenzívnom miešaní pri tejto teplote 64 hodín. Po ochladení sa reakčná zmes žltoranžovej farby zriedi 60 cm³ etylacetátu. Získaná organická fáza sa trikrát premyje 5 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, päťkrát 5 cm³ vody a dvakrát 5 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho, nakoniec sa vysuší nad síranom sodným.

Po filtrácii a odohnaní rozpúšťadla pri zníženom tlaku (2,7 kPa) sa získa zvyšok (488 mg), ktorý sa prečistí preparatívnu chromatografiou na tenkej vrstve silikagélou s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou dietyléteru a dichlórmetánu v objemovom pomere 5 : 95 a uskutočnením dvoch pasáží.

Takto sa získa 46 mg východiskového derivátu baccatínu III a 69 mg (2R,3S)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -bis-(2,2,2-trichlóreto-

xykarbonyloxy)-11-taxén-13 α -yl-2-(1-etoxyetoxy)-3-fenyl-3-(*tert*-butoxykarbonylamino)propionátu, ktorého chemická štruktúra sa potvrdí infračerveným spektrom a protónovou nukleárnou magnetickorezonančnou spektroskopiou. Výtťažok tvorí 72 %, vzťahnuté na použitý alkohol.

Príklad 3

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 s výnimkou spôčivajúcou v tom, že sa 2,4,6-trichlórbenzoylchlorid nahradí 0,120 g pivaloylchloridu, pričom sa získa 1,16 g surového produktu, ktorého analýza uskutočnená veľmi rýchlou kvapalinovou chromatografiou (HPLC) ukazuje, že výtťažok (4S,5R)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -bis-(2,2,2-trichlóretoxykarbonyloxy)-11-taxén-13 α -yl-2,2-dimetyl-4-fenyl-3-(*tert*-butoxykarbonyl)-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu tvorí 98 %, vťahnuté na transformovaný alkohol, a 71 %, vzťahnuté na použitý alkohol.

Príklad 4

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 s výnimkou spôčivajúcou v tom, že sa 2,4,6-trichlórbenzoylchlorid nahradí 0,119 g thionylchloridu, pričom sa použije 0,202 g trietylamínu a získa sa takto 1,36 g surového produktu, ktorého analýza uskutočnená veľmi rýchlou kvapalinovou chromatografiou (HPLC) ukazuje, že výtťažok (4S,5R)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -bis-(2,2,2-trichlóretoxykarbonyloxy)-11-taxén-13 α -yl-2,2-dimetyl-4-fenyl-3-(*tert*-butoxykarbonyl)-1,3-oxazolidín-5-karboxylátu tvorí 93 %, vzťahnuté na transformovaný alkohol, a 31 %, vzťahnuté na použitý alkohol.

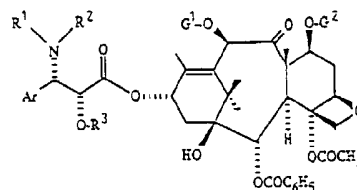
Príklad 5

K zmiešanému roztoku 0,353 g kyseliny (2R,3S)-2-(1-etoxyetoxy)-3-fenyl-3-*tert*-butoxykarbonylamino)propiónovej a 0,122 g 4-dimetylaminopyridínu v 4 cm³ toluénu sa v priebehu 15 minút a pri teplote blízkej 20 °C pridá 0,244 g 2,4,6-trichlórbenzoylchloridu. Reakčná zmes sa mieša 16 hodín pri teplote blízkej 20 °C. Potom sa pridá 0,448 g 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β ,13 α -dihydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -bis-(2,2,2-trichlóretoxykarbonyloxy)-11-taxénu a 0,122 g 4-dimetylaminopyridínu. Zmes sa mieša 20 hodín. Analýza uskutočnená veľmi rýchlou kvapalinovou chromatografiou (HPLC) ukazuje, že výtťažok (2R,3S)- a (2S,3S)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -bis-(2,2,2-trichlóretoxykarbonyloxy)-11-taxén-13 α -yl-2-(1-etoxyetoxy)-3-fenyl-3-*tert*-butoxykarbonylamino)propionátu tvorí 58 %, vzťahnuté na použitý alkohol, a 100 %, vzťahnuté na transformovaný alkohol.

Pomer obidvoch epimérov (2R,3S)/(2S,3S) sa rovná 84/16.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy esterov baccatínu III alebo 10-desacylbaccatínu III všeobecného vzorca (I)



(I)

v ktorom

Ar znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom chlóru, atómom fluóru, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, alkoxykupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylaminoskupinou, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, acylaminoskupinou, v ktorej acylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo alkoxykarbonylaminoskupinou, v ktorej alkoxylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, a

buď v prvom prípade

R¹ znamená benzoylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom chlóru, atómom fluóru, alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, alkoxykupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylaminoskupinou, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, acylaminoskupinou, v ktorej acylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy alebo alkoxykarbonylaminoskupinou, v ktorej alkoxylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo skupinu všeobecného vzorca R⁴-O-CO-, v ktorej

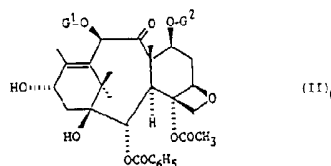
R⁴ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 8 uhlíkových atómov alebo 4- až 6-člennú nasýtenú alebo nenasýtenú dusíkatú heterocyklickú skupinu obsahujúcu ako heteroatóm jeden atóm dusíka a prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami, z ktorých každá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, R² znamená atóm vodíka,

R³ znamená ochrannú skupinu hydroxyskupiny zvolenú z množiny zahrnujúcej metoxymetylovú skupinu, 1-etoxyetylovú skupinu, benzyloxymetylovú skupinu, β-trimetylsilyloxyetylovú skupinu, tetrahydropyranylovú skupinu, 2,2,2-trichlóretoxyetylovú skupinu, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo skupinu vzorca -CH₂-Ph, v ktorom Ph znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo odlišnými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atómy halogénov, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy a alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy,

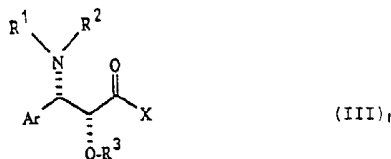
alebo v druhom prípade R¹ má uvedený význam a navyše znamená atóm vodíka, R² a R³ tvoria spoločne 5- alebo 6-členný nasýtený heterocyklus, ktorý obsahuje dva heteroatómy tvorené atómom dusíka a atómom kyslíka, ku ktorým sú R², resp. R³ viazané a ktorý je prípadne substituovaný v polohe 2 jedným alebo dvomi rovnakými alebo odlišnými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, aralkylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, a arylovú skupinu, pričom arylový zvyšok predposlednej uvedenej skupiny a posledná uvedená arylová skupina znamenajú fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými alkoxykupinami, z ktorých každá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, pričom uvedené dva substituenty v polohe 2 môžu tvoriť spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené, 4- až 7-členný kruh, alebo je v polohe 2 substituovaný trihalogén-metylovou skupinou alebo fenylovou skupinou substituovanou trihalogénmetylovým substituentom,

G¹ znamená acetylovú skupinu, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylovú skupinu a G² znamená 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu, 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylovú skupinu, trialkylsilylovú skupinu, alkyldiarylsilylovú skupinu alebo triarylsilylovú skupinu, v ktorých každý alkylový zvyšok obsahuje 1

až 4 uhlíkové atómy a každý arylový zvyšok znamená fenylovú skupinu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa vhodne chránený baccatín III alebo 10-desacetylaccatín III všeobecného vzorca (II)



v ktorom G¹ a G² majú uvedené významy, esterifikuje aktivovanou kyselinou všeobecného vzorca (III)



v ktorom Ar, R¹, R² a R³ majú uvedené významy a X znamená acyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 5 uhlíkových atómov, aroyloxyskupinu, v ktorej arylový zvyšok znamená fenylový zvyšok a ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo odlišnými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atómy halogénov, nitroskupinu, metylovú skupinu a metoxyskupinu, alebo atóm halogénu, potom sa izoluje získaný produkt.

2. Spôsob podľa nároku 1 na prípravu esterov baccatínu III alebo 10-desacetylaccatínu III všeobecného vzorca (I), v ktorom Ar, R¹, G¹ a G² majú významy uvedené v nároku 1 a R² a R³ tvoria spoločne oxazolidínový kruh, ktorý je v polohe 2 substituovaný jedným alebo dvoma rovnakými alebo odlišnými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, aralkylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, a arylovú skupinu, pričom arylový zvyšok predposlednej uvedenej skupiny a posledná uvedená arylová skupina znamenajú fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými alkoxykupinami, z ktorých každá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, pričom uvedené dva substituenty v polohe 2 môžu tvoriť s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené, 4- až 7-členný kruh, alebo oxazolidínový kruh, ktorý je v polohe 2 substituovaný trihalogénmetylovou skupinou alebo fenylovou skupinou substituovanou trihalogénmetylovým substituentom, pričom R¹ môže tiež znamenať atóm vodíka, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa vhodne chránený baccatín III alebo 10-desacetylaccatín III všeobecného vzorca (II), v ktorom G¹ a G² majú význam uvedený v nároku 1, esterifikuje aktivovanou kyselinou všeobecného vzorca (III), v ktorom Ar, R¹ a X majú významy uvedené v nároku 1 a R² a R³ tvoria spoločne oxazolidínový kruh, ktorý je v polohe 2 substituovaný jedným alebo dvoma rovnakými alebo odlišnými substituentmi zvolenými z množiny zahrnujúcej atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, aralkylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, a arylovú skupinu, pričom arylový zvyšok predposlednej uvedenej skupiny a posledná uvedená arylová skupina znamenajú fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými alkoxykupinami, z ktorých každá obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, pričom uvedené dva substituenty v polohe 2 môžu tvoriť s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené, 4- až 7-členný kruh, alebo oxazolidínový kruh, ktorý je v polohe 2 substituovaný trihalogénmetylovou skupinou alebo feny-

