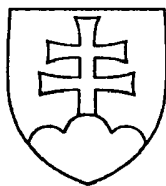


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

927-94

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. 6 :

**C 07 D 305/14,
A 61 K 31/335**

- (22) Dátum podania: 04.08.94
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 92/01381
(32) Dátum priority: 07.02.92
(33) Krajina priority: FR
(43) Dátum zverejnenia: 12.04.95
(86) Číslo PCT: PCT/FR93/00112, 04.02.93

(71) Prihlasovateľ: Rhone-Poulenc Rorer S. A., Antony, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Bourzat Jean-Dominique, Vincennes, FR;
Commerçon Alain, Vitry-sur-Seine, FR;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Deriváty baccatinu III a 10-deacetyl baccatinu III, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície tieto deriváty obsahujúce**

(57) Anotácia:
Deriváty taxánu všeobecného vzorca I, v ktorom Ar znamená arylóvu skupinu, R¹ znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, R znamená alkylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, bicykloalkyl, fenyl, heterocyklus s výnimkou produktov, v ktorých v prípade, že Ar znamená aryl a R¹ znamená vodík alebo acetyl, R znamená terc. butyl, alebo etyl. Zároveň je opísaný spôsob prípravy uvedených zlúčenín a farmaceutických kompozícií, ktoré ich obsahujú. Zlúčeniny všeobecného vzorca I majú pozoruhodnú protinádorovú účinnosť.

Nové deriváty baccatinu III a 10-deacetylbaaccatinu III, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície, ktoré tieto deriváty obsahujú.

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových derivátov baccatinu III a 10-deacetylbaaccatinu III, spôsobu ich prípravy a farmaceutických kompozícií, ktoré tieto deriváty obsahujú.

Doterajší stav techniky

V C.R.Acad.Sci., 299, sér.II, č.15, 1039-1043 (1984) sú popísané produkty ďalej uvedeného všeobecného vzorca I, v ktorom R_1 znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, R znamená etylovú skupinu a Ar znamená nesubstituovanú fenylovú skupinu.

V EP-0 253 738 sú popísané produkty všeobecného vzorca I, v ktorom R_1 znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, R znamená terc.butylovú skupinu a Ar znamená fenylovú nesubstituovanú skupinu.

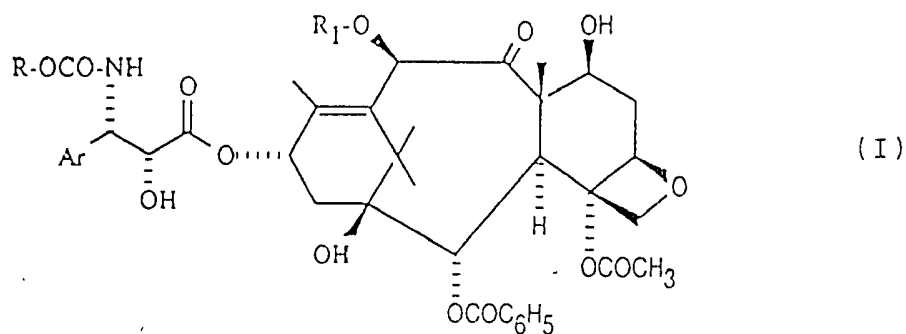
V WO 92/09589 sú popísané produkty všeobecného vzorca I, v ktorom R_1 znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, R znamená terc.butylovú skupinu a Ar znamená fenylovú skupinu, ktorá je substituovaná, alebo prípadne substituovanú alfa alebo beta-naftylovú skupinu.

Produkty podľa vynálezu sa od týchto doposiaľ známych produktov líšia odlišným spektrom účinku.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka nových derivátov taxánu všeobecného

vzorca I



v ktorom

Ar znamená arylovú skupinu,

R₁ znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu a

R znamená

priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 8 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, alkinyllovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 atómov uhlíka alebo bicykloalkylovú skupinu obsahujúcu 7 až 10 atómov uhlíka, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahrňujúcej atómy halogénov, hydroxy-skupinu, alkyloxy-skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylamino-skupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, piperidino-skupinu, morfolino-skupinu, 1-piperazinylovú skupinu, prípadne substituovanú v polohe 4 alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo fenylnalkylovou skupinou, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 atómov uhlíka, fenylovú skupinu, kyano-skupinu, karboxylovú skupinu alebo alkyloxykarbonylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka,

alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahrňujúcej atómy halogénov, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka a alkyloxy-skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

alebo 5- alebo 6-člennú nasýtenú alebo nenasýtenú dusíkatú heterocyklickú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi po 1 až 4 atómoch uhlíka,

pričom cykloalkylová, cykloalkenylová alebo bicykloalkylová skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi po 1 až 4 atómoch uhlíka, a

keď Ar znamená nesubstituovanú fenylovú skupinu a R₁ znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, R nemôže znamenať etylovú alebo terc.butylovú skupinu, a keď Ar znamená substituovanú fenylovú skupinu alebo prípadne substituovanú alfa- alebo beta-naftylovú skupinu a R₁ znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, R nemôže znamenať terc.butylovú skupinu.

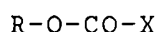
Výhodne Ar znamená fenylovú skupinu alebo alfa- alebo beta-naftylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahrňujúcej atómy halogénu (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu), alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, alkinylovú skupinu, arylovú skupinu, arylalkylovú skupinu, alkoxy-skupinu, alkyltio-skupinu, aryloxy-skupinu, aryltio-skupinu, hydroxy-skupinu, hydroxyalkylovú skupinu, merkapto-skupinu, formylovú skupinu, acylovú skupinu, acylamino-skupinu, aroylamino-skupinu, alkoxykarbonylamino-skupinu, amino-skupinu, alkylamino-skupinu, dialkylamino-skupinu, karboxylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, dialkylkarbamoylovú skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu a trifluórmetylovú skupinu, pričom alkylové skupiny a alkylové zvyšky ostatných skupín obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylové skupiny a alki-

nylové skupiny obsahujú 3 až 8 atómov uhlíka a arylovými skupinami sú fenylová skupina alebo alfa- alebo beta-naftylová skupina.

Výhodnejšie Ar znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo odlišnými substituentmi zvolenými z množiny zahrňujúcej atómy halogénov, alkylovú skupinu, alkoxy-skupinu, amino-skupinu, alkylamino-skupinu, dialkylamino-skupinu, acylamino-skupinu, alkoxykarbonylamino-skupinu a trifluórmetylovú skupinu.

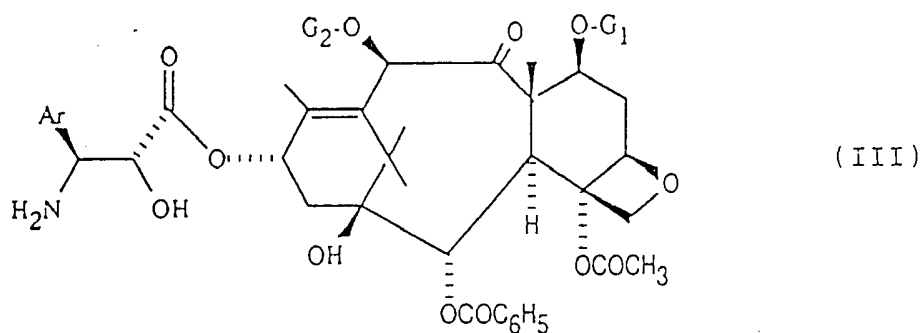
Ešte výhodnejšie Ar znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom chlóru alebo atómom fluóru alebo alkylovou skupinou (metylovou skupinou), alkoxy-skupinou (metoxy-skupinou), dialkylamino-skupinou (dimetylamino-skupinou), acylamino-skupinou (acetylamino-skupinou) alebo alkoxykarbonylamino-skupinou (terc.butoxykarbonylamino-skupinou).

Uvedené nové deriváty taxánu všeobecného vzorca I sa môžu podľa vynálezu získať reakciou reaktívneho derivátu všeobecného vzorca II

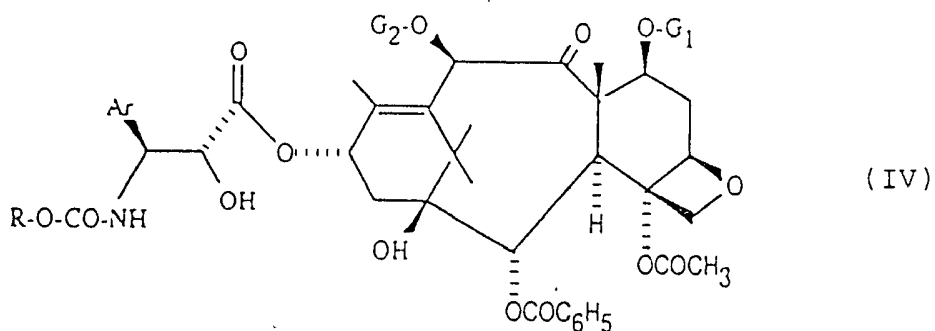


(II)

v ktorom R má vyššie uvedený význam a X znamená atóm halogénu (atóm fluóru, atóm chlóru) alebo zvyšok -O-R, -O-CO-OR alebo -O-Ph, v ktorom Ph znamená fenylovú skupinu, ktorá je substituovaná elektrofilnou skupinou (skupinou priťahujúcou elektróny), výhodne nitro-skupinou, v polohe para alebo orto, alebo 1,2,2,2-tetrachlóretoxy-zvyšok, s derivátom baccatinu III alebo 10-deacetylbaaccatinu III všeobecného vzorca III



v ktorom Ar má vyššie uvedený význam, G_1 znamená ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, akou je 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová skupina alebo trialkylsilylová skupina, dialkylarylsilylová skupina, alkyldiarylsilylová skupina alebo triarylsilylová skupina, v ktorých každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka a každý arylový zvyšok výhodne znamená fenylovú skupinu, a G_2 znamená acetylovú skupinu alebo ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, akou je 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová skupina, pri vzniku produktu všeobecného vzorca IV



v ktorom Ar, R, G_1 a G_2 majú vyššie uvedené významy, a následným nahradením skupín G_1 a G_2 atómami vodíka pri vzniku produktu všeobecného vzorca I.

Všeobecne sa reakcia reaktívneho derivátu všeobecného vzorca II s derivátom baccatinu alebo 10-deacetylbaaccatinu všeobecného vzorca III v prípade, že X znamená atóm halogénu alebo skupinu -OR alebo skupinu -O-CO-OR, uskutočňuje v organickom rozpúšťadle, akým je ester ako etylacetát, v prítomnosti minerálnej alebo organickej zásady, akou je hydrogénuhličitan sodný.

Obvykle sa táto reakcia uskutočňuje pri teplote 0 až 50 °C, výhodne pri teplote blízkej teplote 20 °C.

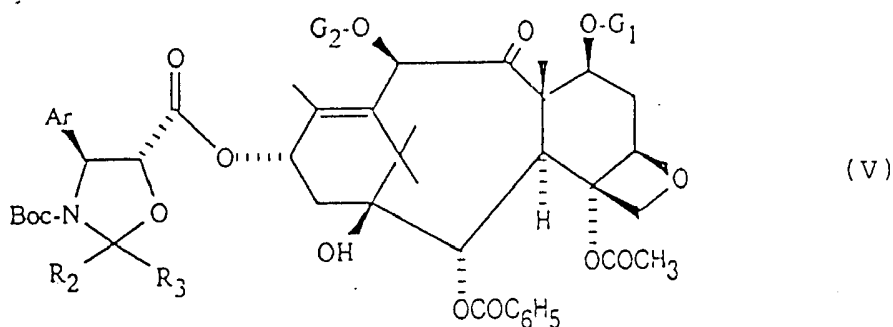
Všeobecne sa reakcia reaktívneho derivátu všeobecného vzorca II s derivátom baccatinu III alebo 10-deacetylbaaccatinu III všeobecného vzorca III v prípade, že X znamená skupinu -O-Ph, uskutočňuje v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahrňujúcej étery, ako napríklad tetrahydrofurán, nitrily, ako napríklad acetonitril, amidy, ako napríklad dimetylformamid, a halogenované alifatické uhľovodíky, ako napríklad dichlórmetán, pri teplote 50 až 100 °C.

Všeobecne sa reakcia reaktívneho derivátu všeobecného vzorca II s derivátom baccatinu III alebo 10-deacetylbaaccatinu III všeobecného vzorca III v prípade, že X znamená 1,2,2,2-tetrachlóretoxy-skupinu, uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle, zvolenom z množiny zahrňujúcej étery, ako napríklad tetrahydrofurán, nitrily, ako napríklad acetonitril, amidy ako napríklad dimetylformamid, a amíny aromatického charakteru, ako napríklad pyridín, pri teplote blízkej teplote 0 °C.

Všeobecne sa nahradenie ochranných skupín G₁ a G₂ produktu všeobecného vzorca IV atómami vodíka uskutočňuje pôsobením zinku v kyseline octovej pri teplote 30 až 60 °C alebo použitím minerálnej alebo organickej kyseliny, akou je kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová, v roztoku v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka v prítomnosti zinku v prípade, že G₁ alebo/a G₂ znamená 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu, alebo v kyslom prostredí, akým je napríklad kyselina chlorovodíková v roztoku v alifatickom

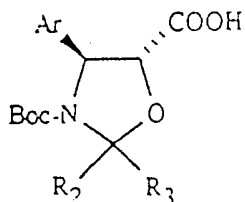
alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka (metanol, etanol, propanol, izopropanol) alebo vodný roztok kyseliny fluórovodíkovej pri teplote 0 až 40 °C v prípade, že G_1 alebo/a G_2 znamená silylovanú skupinu.

Derivát baccatinu III alebo 10-deacetylbaaccatinu III všeobecného vzorca III sa môže získať reakciou minerálnej alebo organickej kyseliny, prípadne v alkohole, za podmienok, ktoré sú bez účinku na ochranné skupiny G_1 a G_2 , s produktom všeobecného vzorca V



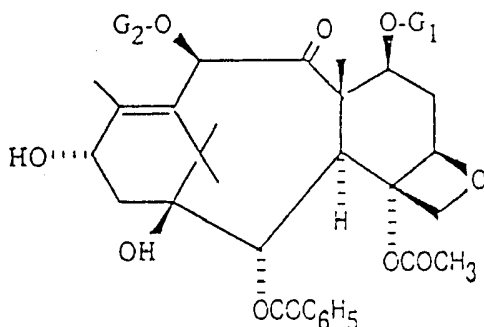
v ktorom Ar , G_1 a G_2 majú vyššie uvedené významy, Boc znamená terc.butoxykarbonylovú skupinu a R_2 a R_3 , ktoré sú rovnaké alebo odlišné, znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými arylovými skupinami (fenylovými skupinami), alebo arylovú skupinu (fenylovú skupinu) alebo R_2 a R_3 tvoria spoločne s atómom uhlíka, na ktorý sa viaže 4- až 7-členný kruh.

Produkt všeobecného vzorca V sa môže získať reakciou oxazolidínového derivátu všeobecného vzorca VI



(VI)

v ktorom Ar, Boc, R₂ a R₃ majú vyššie uvedené významy a ktorý je prípadne vo forme anhydridu, s derivátom taxánu všeobecného vzorca VII

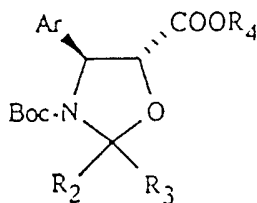


(VII)

v ktorom G₁ a G₂ majú vyššie uvedené významy.

Uvedená esterifikácia sa všeobecne uskutočňuje v prítomnosti kondenzačného činidla, akým je karbodiimid ako dicyklohexylkarbodiimid alebo reaktívny karbonát ako 2-dipyridylkarbonát, a aktivačného činidla, akým je dialkylaminopyridín ako 4-dimetylaminopyridín, a v organickom rozpúšťadle, akým je aromatický uhľovodík (benzén, toluén, xylén, etylbenzén, izopropylbenzén, chlórbenzén), éter (tetrahydrofurán), nitril (acetonitril) alebo ester (etylacetát), pri teplote 0 až 90 °C.

Oxazolidínový derivát všeobecného vzorca VI sa môže získať zmydelnením v zásaditom prostredí esteru všeobecného vzorca VIII

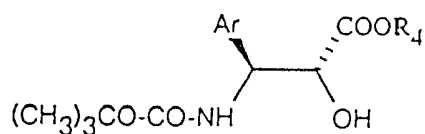


(VIII)

v ktorom Ar, R₂ a R₃ majú vyššie uvedené významy, a R₄ znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou.

Všeobecne sa toto zmydelnenie uskutočňuje použitím minerálnej zásady, akou je hydroxid lítny, v alkohole obsahujúcom 1 až 4 atómy uhlíka, akým je etanol.

Ester všeobecného vzorca VIII sa môže získať reakciou metoxyalkénu, ktorý je prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými arylovými skupinami (2-metoxypropén), gem-dimetoxyalkánu, ktorý je prípadne substituovaný jednou alebo niekoľkými arylovými skupinami (2,2-dimetoxypropán), alebo gem-dimetoxycykloalkánu obsahujúceho 4 až 7 atómov uhlíka (1,1-dimetoxycyklohexán) s derivátom fenyлизoserínu všeobecného vzorca IX



(IX)

v ktorom Ar a R₄ majú vyššie uvedené významy, v racemickej forme alebo výhodne vo forme 2R, 3S.

Všeobecne sa reakcia metoxyalkénu alebo gem-dimetoxyalkánu alebo gem-dimetroxycykloalkánu s produktom všeobecného vzorca IX uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle a v prítomnosti silnej kyseliny, akou je kyselina p-toluénsulfónová, prípadne vo forme pyridíniovej soli, pri teplote od 0°C do teploty varu reakčnej zmesi. Obzvlášť výhodnými rozpúšťadlami na tento účel sú aromatické uhľovodíky (benzén, toluén, xylén).

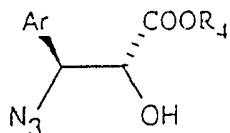
Produkt všeobecného vzorca IX sa môže získať acyláciou derivátu beta-fenylizoserínu všeobecného vzorca X



v ktorom Ar a R₄ majú vyššie uvedené významy.

Táto reakcia sa všeobecne uskutočňuje tak, že sa uvedie do reakcie di-terc.butyldikarbonát v inertnom organickom rozpúšťadle, akým je ester ako metylacetát alebo etylacetát, pri teplote 0 až 40 °C, výhodne pri teplote blízkej teplote 20 °C.

Derivát beta-fenylizoserínu všeobecného vzorca X sa môže získať redukciou hydroxy-azidu všeobecného vzorca XI

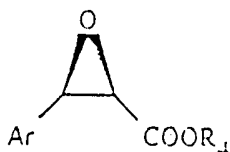


(XI)

v ktorom Ar a R₄ majú vyššie uvedené významy.

Všeobecne sa táto redukcia uskutočňuje použitím vodíka v prítomnosti katalyzátora, akým je paládium na uhlí, v inertnom organickom rozpúšťadle, akým je etylacetát. Redukcia sa výhodne uskutočňuje pri teplote 0 až 50 °C. Je výhodné uskutočňovať hydrogenáciu pri tlaku 0,1 až 0,5 MPa.

Produkt všeobecného vzorca XI sa môže získať reakciou azidu alkalického kovu, akým je azid sodný, s esterom kyseliny beta-fenylglycidovej všeobecného vzorca XII

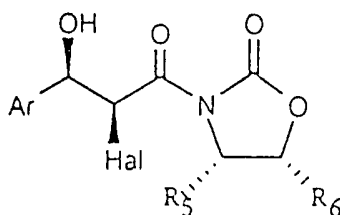


(XII)

v ktorom Ar a R₄ majú vyššie uvedené významy.

Všeobecne sa pracuje v hydroorganickej zmesi, akou je zmes vody a tetrahydrofuránu, pri teplote varu reakčnej zmesi pod spätným chladičom.

Ester všeobecného vzorca XII sa môže získať dehydrohalogenáciou produktu všeobecného vzorca XIII

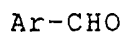


(XIII)

v ktorom Ar má vyššie uvedený význam, Hal znamená atóm halogénu, výhodne atóm brómu a R₅ a R₆, ktoré sú rovnaké alebo odlišné, znamenajú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo fenylovú skupinu.

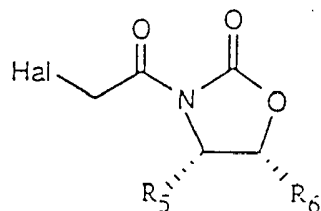
Všeobecne sa táto reakcia uskutočňuje v prítomnosti prebytku alkoxidu alkalického kovu, prípadne pripraveného in situ, v inertnom organickom rozpúšťadle, akým je tetrahydrofurán, pri teplote -80 až 25 °C.

Produkt všeobecného vzorca XIII sa môže získať reakciou aldehydu všeobecného vzorca XIV



(XIV)

v ktorom Ar má vyššie uvedený význam, s halogenidom kyseliny všeobecného vzorca XV



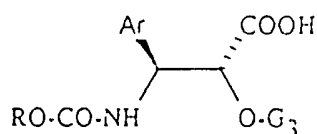
(XV)

v ktorom Hal, R₅ a R₆ majú vyššie uvedené významy a ktorý je predbežne anionizovaný.

Všeobecne sa táto reakcia uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahrňujúcej étery (etyléter) a halogénované alifatické uhľovodíky (metylénchlorid) pri teplote -80 až 25 °C a v prítomnosti terciárneho amínu (trietylamín) a anionizačného činidla (di-n-butylbórtriflát).

Produkt všeobecného vzorca XV sa môže získať reakciou halogenidu kyseliny halogénocitovej, výhodne bromidu kyseliny brómoctovej, so zodpovedajúcou lítnou soľou oxazolidinónu.

Nové deriváty taxánu všeobecného vzorca I sa môžu podľa vynálezu tiež získať reakciou kyseliny všeobecného vzorca XVI



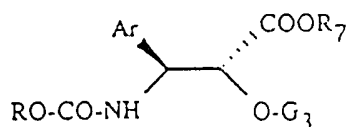
(XVI)

v ktorom Ar a R majú vyššie uvedené významy a G_3 znamená ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, akou je metoxymetylová skupina, 1-etoxyetylová skupina, benzyloxymetylová skupina, (beta-trimetylsilyletoxy)metylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, 2,2,2-trichlóretoxymetylová skupina alebo 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová skupina, prípadne vo forme anhydridu, s derivátom taxánu všeobecného vzorca VII a následným nahradením ochranných skupín G_1 , G_2 a G_3 atómami vodíka.

Všeobecne sa táto esterifikácia uskutočňuje v prítomnosti kondenzačného činidla, akým je karbodiimid ako dicyklohexylkarbodiimid alebo reaktívny karbonát ako 2-pyridylkarbonát, a aktivačného činidla, akým je aminopyridín ako 4-dimetylamino-pyridín alebo 4-pyrrolidinopyridín, v organickom rozpúšťadle, akým je aromatický uhľovodík (benzén, xylény, etylbenzén, izopropylbenzén, chlórbenzén), éter (tetrahydrofurán), nitril (acetonitril), ester (etylacetát), pri teplote 0 až 90 °C.

Nahradenie ochranných skupín G_1 , G_2 a G_3 atómami vodíka sa všeobecne uskutočňuje pôsobením zinku v prítomnosti kyseliny octovej pri teplote 30 až 60 °C alebo s použitím minerálnej alebo organickej kyseliny, akou je kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová, v roztoku v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka v prítomnosti zinku v prípade, že niektorá z ochranných skupín znamená 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu, alebo v kyslom prostredí v prípade, ak niektorá z ochranných skupín znamená silylovanú skupinu.

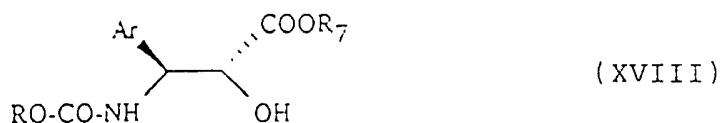
Kyselina všeobecného vzorca XVI sa môže získať zmydelnením esteru všeobecného vzorca XVII



(XVII)

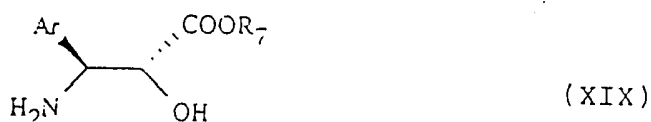
v ktorom R, Ar a G_3 majú vyššie uvedené významy a R_7 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou, s použitím minerálnej zásady, akou je hydroxid alkalického kovu (hydroxid lítny, hydroxid sodný), uhličitan alebo hydrogénuhličitan alkalického kovu (hydrogénuhličitan sodný, uhličitan draselný), v hydroalkoholickom prostredí, akým je zmes metanolu a vody, pri teplote 10 až 40 °C, výhodne pri teplote blízkej 20 °C.

Produkt všeobecného vzorca XVII sa môže získať za podmienok, ktoré sú obvyklé pre prípravu éterov, a najmä spôsobmi popísanými J.N.Denis-om v J.Org.Chem., 51, 46-50 (1986) z produktu všeobecného vzorca XVIII



v ktorom R, Ar a R_7 majú vyššie uvedené významy.

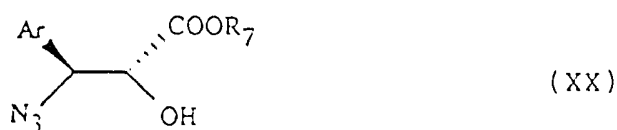
Produkt všeobecného vzorca XVIII sa môže získať reakciou produktu všeobecného vzorca II s produktom všeobecného vzorca XIX



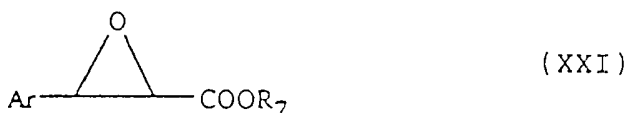
v ktorom Ar a R_7 majú vyššie uvedené významy. Všeobecne sa

táto reakcia uskutočňuje v organickom rozpúšťadle, akým je metylénchlorid, v prítomnosti minerálnej zásady, akou je hydrogénuhličitan sodný.

Peodukt všeobecného vzorca XIX sa môže získať redukciou azidu všeobecného vzorca XX



v ktorom Ar a R₇ majú vyššie uvedené významy, ktorý sa získa známymi spôsobmi otvorenia epoxidu všeobecného vzorca XXI



v ktorom Ar a R₇ majú vyššie uvedené významy, s použitím azidu sodného v teplom etanole.

Epoxid všeobecného vzorca XXI sa môže získať za podmienok popísaných F.W.Bachelor-om a R.K.Bansal-om v J.Org.Chem., 34, 3600-04 (1969).

V nasledujúcej časti popisu bude vynálezu bližšie objasnený pomocou konkrétnych príkladov jeho uskutočnenia, ktoré majú len ilustračný charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený formuláciou patentových nárokov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

K roztoku 0,5 g (2R,3S)-4-etoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)-7beta,10beta-karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu v 12,5 cm³ etylacetátu, ktorý je udržiavaný pod atmosférou argónu, sa pridá 12,5 cm³ nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a 12 cm³ destilovanej vody a potom naraz 93 mg adamantylfluórformiátu. Reakčná zmes sa mieša počas 7 hodín pri teplote blízkej 20 °C. Vodná fáza sa oddelí dekantáciou, následne sa trikrát extrahuje 15 cm³ etylacetátu. Organické fázy sa zlúčia, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C.

Získa sa 0,57 g bielej pevnej peny, ktorá sa prečistí chromatograficky na 12 g silikagelu (0,04-0,063 mm) naplneného do kolóny o priemere 1,5 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmétanu a metanolu v objemovom pomere 98:2 a zberajú sa frakcie o objeme 5 cm³. Frakcie 22 až 34 sa zlúčia a zahustia pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C.

Takto sa získa 0,52 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5-beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)-7beta,10beta-karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3adamantylloxykarbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu vo forme bielej pevnej peny.

Roztok 0,52 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,-20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)-7beta,10beta-karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-adamantylloxykarbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu v zmesi 10 cm³ metanolu a 10 cm³ kyseliny octovej sa zahrieva za miešania a pod atmosférou argónu až na teplotu blízku 60 °C, následne sa k roztoku pridá

1 g práškového zinku. Reakčná zmes sa potom mieša počas 30 minút pri teplote 60 °C, následne sa ochladí na teplotu blízku 20 °C a prefiltruje cez sklenenú fritu vyloženú celitom. Sklenená frita sa trikrát premyje 5 cm³ dichlórmetánu a filtráty sa zlúčia, následne sa zahustia pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote blízkej 40 °C.

Ku zvyšku sa pridá 20 cm³ dichlórmetánu pri teplote blízkej 40 °C. Získa sa 0,48 g bielej pevnej peny, ktorá sa prečistí chromatograficky na 12 g silikagelu (0,04-0,063 mm) naplneného do kolóny s priemerom 2,5 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 97:3 a zachytávajú sa frakcie s objemom 5 cm³. Frakcie 17 až 37 sa zlúčia a zahustia pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C a v priebehu 5 hodín.

Takto sa získa (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,-20-epoxy-1,7beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13alfa-yl-3-adamantyloxykarbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionát vo forme bieleho nadýchaného pevného produktu.

Výťažok: 0,2 g

Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ (c = 0,5, metanol)

Nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃)

1,14(s,3H):CH₃ 16 alebo 17), 1,26(s,3H:-CH₃ 16 alebo 17),
1,4 až 2,1(m,15H:-CH₂-a CH- adamantylu),
1,7(s,,1H:-OH 1), 1,77 a 1,88(2s,3H každý:-CH₃ 18 a -CH₃ 19),
1,85 (m,1H: -CCH)-H 6),
2,31 (d,2H, J = 9: -CH₂- 14),
2,4 (s,3H: -COCH₃),
2,6 (m,1H: -(CH)-H 6),
3,35 (d,1H,J = 5: -OH 2'),
3,93 (d,1H,J = 7: -H 3),
4,2 a 4,32 (2d, 1H každý, J = 8: -(CH₂)-20),
4,23 (s,1H: -OH 10),
4,25 (m,1H: -H 7),

4,64 (m, 1H: -H 2'),
4,96 (d, 1H, J=9: -H 5),
5,21 (s, 1H: -H 10),
5,27 (d, 1H, J=9: -H 3'),
5,44 (d, 1H, J=9: -NHCO-),
5,69 (d, 1H, J=7: -H2),
6,24 (t, 1H, J=9: -H 13),
7,3 až 7,45 (m, 5H: -C₆H₅),
7,51 /t, 2H, J=8,5: -OCOC₆H₅(-H 3 a -H 5)/,
7,62 /t, 1H, J=8,5: -OCOC₆H₅(-H 4)/,
8,13 /d, 2H, J=8,5: -OCOC₆H₅(-H 2 a -H 6)/.

(2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionát sa získa nasledujúcim spôsobom.

14 g (4S,5R)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-oxazolidín-5-karboxylátu sa mieša s kyselinou mravčou pri teplote 20 °C. Po zahustení do sucha, vybratí zvyšku dichlórmetánom a prečistení okamihovou chromatografiou s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 95:5 sa získa 6,3 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu vo forme bielej pevnej peny. Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -39,7^\circ$ (c = 1, metanol).

Reakciou 10 g kyseliny (4S,5R)-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-oxazolidín-5-karboxylovej s 12,6 g 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,13alfa-dihydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxénu v toluéne pri teplote blízkej 80 °C v prítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu a 4-dimetylamínopyridínu sa získa 14 g (4S,5R)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10-

beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-oxazolidín-5-karboxylátu vo forme bieleho nadýchaného pevného produktu
Optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -37,2^\circ$ (c = 1, metanol).

Kyselina (4S,5R)-3-terc.butoxy-2,2-dimetyl-4-fenyl-oxazolidín-5-karboxylová sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom:

K miešanému roztoku 12,8 g (4S,5R)-etyl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyloxazolidín-5-karboxylátu v 200 cm³ etanolu sa v priebehu 10 minút pridá roztok 4,62 g hydrátu hydroxidu lítneho v 80 cm³ vody. Po 10 minútach ďalšieho miešania sa reakčná zmes zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote blízkej 40 °C. Získaný zvyšok sa rozpustí v 70 cm³ vody, následne sa extrahuje trikrát 20 cm³ izopropyloxidu. Vodná fáza sa potom okyselí na hodnotu pH blízku 2,6 pridaním asi 100 cm³ 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, následne sa extrahuje 50 cm³ dichlórmetánu. Zlúčené organické fázy sa vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote blízkej 40 °C. Takto sa získa 11,3 g kyseliny (4S,5R)-3-terc.-butoxy-2,2-dimetyl-4-fenyloxazolidín-5-karboxylovej vo forme žltého oleja, ktorého optická otáčavosť je $[\alpha]_D^{20} = -3,3^\circ$ (c = 0,8, chloroform).

(4S,5R)-etyl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-oxazolidín-5-karboxylát sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

Roztok 11,7 g (2R,3S)-etyl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu, 3,6 cm³ 2-metoxypropénu a 0,06 g kyseliny paratoluénsulfónovej v 120 cm³ toluénu sa mieša počas jednej hodiny pri teplote blízkej 20 °C. Reakčná zmes sa potom privedie do varu, následne sa k nej pridá 0,06 g kyseliny paratoluénsulfónovej. Zatiaľčo sa po kvapkách pridáva roztok 18,3 cm³ 2-metoxypropénu v 82 cm³ toluénu za účelom udržania konštantného objemu reakčnej zmesi, zachytáva sa destilát do odmerného valca. Po 1 hodine a 20 minútach destilácie sa pridá

0,06 g kyseliny paratoluénsulfónovej, následne sa v destilácii pokračuje ešte 10 minút. Objem zachytávaného destilátu tvorí teda 100 cm³. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu blízku 20 °C, následne sa k nej pridá 25 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Vodná fáza sa dekantuje a potom dvakrát extrahuje 10 cm³ dichlórmetánu. Zlúčené organické fázy sa vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote blízkej 40 °C.

Takto sa získa 20,8 g žltého oleja, ktorý sa prečistí chromatograficky na 630 g silikagelu (priemer stĺpca: 5,5 cm) s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 70:30, pričom sa zachytávajú frakcie s objemom 100 cm³. Po zahustení do sucha z frakcií 3 až 9 pri zníženom tlaku pri teplote 40 °C sa získa 13 g (4S,5R)-etyl-3-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyloxazolidín-5-karboxylátu vo forme žltého oleja, ktorého optická otáčavosť je $[\alpha]_D^{20} = -7,3^\circ$ (c = 1, chloroform).

(2R,3S)-etyl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát sa môže získať nasledujúcim spôsobom.

K miešanému roztoku 16 g (2R,3S)-etyl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu v 160 cm³ dichlórmetánu sa pridá 7,1 g hydrogénuhličitanu sodného, následne sa v priebehu 40 minút prileje roztok 22,1 g di-terc.butylidikarbonátu v 40 cm³ dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša počas 3,25 hodiny pri teplote blízkej 20 °C, následne sa k nej pridá 150 cm³ vody. Organická fáza sa dekantuje a vodná fáza sa extrahuje 50 cm³ dichlórmetánu, následne sa zlúčené organické fázy vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote blízkej 30 °C. Získaný zvyšok sa rozotrie v 50 cm³ izopropyléteru. Získaný pevný podiel sa odfiltruje a potom vysuší pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote blízkej 20 °C. Takto sa získa 11,9 g (2R,3S)-etyl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu vo forme bieleho prášku s teplotou topenia 124 °C. Tento produkt má optickú

otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = 6,3^\circ$ ($c = 1$, chloroform).

(2R,3S)-etyl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionát sa môže pripraviť spôsobom popísaným H.Hönig-om a kol. v Tetrahedron, 46, str.3841 (1990).

4-Acetoxy-2alfa-benzyloxy-5beta,20-epoxy-1,13alfa-dihydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén sa môže pripraviť spôsobom popísaným v európskom patente EP 0 253 738.

Príklad 2

K roztoku (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)-karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu v 10 cm³ dichlórmétánu, udržiavanom pod atmosférou argónu, sa pridá 44 mg hydrogénuhličitanu sodného a naraz 0,13 g di-terc.pentyldikarbonátu.

Reakčná zmes sa mieša počas 24 hodín pri teplote blízkej 20 °C, následne sa pridá zmes 20 cm³ destilovanej vody a 20 cm³ dichlórmétánu. Vodná fáza sa oddelí dekantáciou, následne sa extrahuje 20 cm³ dichlórmétánu. Organické fázy sa zlúčia, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a potom zahustia pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Získa sa 0,66 g bieleho pevného penovitého produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky na 13 g silikagelu (0,04-0,063) naplnenom v kolóne s priemerom 1,5 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmétánu a metanolu v objemovom pomere 98:2 a zachytávajú sa frakcie s objemom 5 cm³. Frakcie eulátu 10 až 17 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40°C. Získa sa 0,52 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,3-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-terc.pentyloxy-

karbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu vo forme bieleho nadýchaného produktu.

Ak sa postupuje spôsobom, ktorý je analogický so spôsobom popísaným v príklade 1, s výnimkou spočívajúcou v tom, že sa vychádza z 0,52 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,-20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-terc.pentyloxykarbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu, potom sa získa 0,18 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13alfa-yl-3-terc.pentyloxykarbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu vo forme bieleho nadýchaného produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ (c = 0,4 metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃) delta (ppm)

0,8 (t, 3H, J = 7: CH₂CH₃ karbamátu),
1,15 (s, 3H: -CH₃ 16 alebo 17),
1,25 (s, 3H: -CH₃ 16 alebo 17),
1,32 (s, 6H: -C(CH₃)₂ karbamátu),
1,69 (q, 2H, J = 7: -CH₂CH₃ karbamátu),
1,73 (s, 1H: -OH 1),
1,77 (s, 3H: -CH₃ 19),
1,85 /m, 1H: -(CH)-H 6/,
1,87 (s, 3H: -CH₃ 18),
2,29 (d, 2H, J = 9: -CH₂- 14),
2,39 (s, 3H): -COCH₃,
2,59 /m, 1H: -(CH)-H 6/,
3,4 (m, 1H: -OH 2'),
3,92 (d, 1H, J = 7: -H 3),
4,19 a 4,32 (2d, 1H každý, J = 8: -(CH₂)-20),
4,24 (m, 2H: -OH 10 a -H 7),
4,64 (m, 1H: -H 2'),
4,95 (d, 1H, J = 9: -H 5),
5,22 (s, 1H: -H 10),

5,28 (d,1H,J = 9: -H 3'),
5,47 (d,1H,J = 9: -HCO),
5,68 (d,1H,J = 7: -H 2),
6,22 (t,1H,J = 9: -H 13),
7,45 (m,5H: -C6H5),
7,51 /t,2H,J = 8,5: -OCOC6H5 (-H 3 a -H 5)/,
7,63 /t,1H,J = 8,5: -OCOC6H5(-H 4)/,
8,11 /d,2H,J = 8,5: -OCOC6H5(-H 2 a -H 6)/.

Príklad 3

K roztoku (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)-karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu v 10 cm³ etylacetátu, udržiavanom pod atmosférou argónu, sa pridá 10 cm³ nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a 10 cm³ destilovanej vody a potom ešte po kvapkách 0,57 cm³ 1M roztoku izopropylchlórformiátu v toluéne.

Reakčná zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote blízkej 20 °C. Vodná fáza sa oddelí dekantáciou a potom extrahuje trikrát 10 cm³ etylacetátu. Organické fázy sa zlúčia, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a potom zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C.

Takto sa získa 0,6 g bieleho pevného nadýchaného produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky na 20 g silikagélu (0,04-0,063 mm) naplnenom v kolóne s priemerom 2 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmétanu a metanolu v objemovom pomere 97:3 a zachytávajú sa frakcie s objemom 5 cm³. Frakcie 2 až 11 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 0,38 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-izopropylkarbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu vo forme bieleho pevného nadýchaného produktu.

Ak sa postupuje spôsobom, ktorý je analogický so spôsobom popísaným v príklade 1, avšak s výnimkou spočívajúcou v tom, že sa vychádza z 0,35 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-izopropoxykarbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu, potom sa získa 0,11 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-1-taxén-13alfa-yl-3-izopropoxykarbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu vo forme bieleho pevného nadýchaného produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ (c = 0,5, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, CDCl₃) delta (ppm)

1,11 a 1,17 (2d,3H každý, J = 7: -CH(CH₃)₂),
1,13 (s,3H: -CH₃ 16 alebo 17),
1,26 (s,3H: -CH₃ 16 alebo 17),
1,7 (s,1H: -OH 1),
1,77 a 1,85 (2s,3H každý: -CH₃ 18 a -CH₃ 19),
1,85 (m,1H: -(CH)-H 6),
2,25 (m,2H: -CH₂- 14),
2,38 (s,3H: -COCH₃),
2,58 (m,1H: -(CH)-H 6),
3,5 (m,1H: -OH 2'),
3,92 (d,1H,J = 7: -H 3),
4,19 a 4,32 (2d,1H každý, J = 8: -(CH₂)-20),
4,23 (m,2H: -H 10 a -H 7),
4,64 (s,1H: -H 2'),
4,81 (m,1H,J = 7: -CH(CH₃)₂),
4,96 (d,1H,J = 9: -H 5),
5,23 (s,1H: -H 10),
5,29 (d,1H,J = 9, -H 3'),
5,57 (d,1H,J = 9: -NHCO-),
5,68 (d,1H,J = 7: -H 2),
6,23 (t,1H,J = 9: -H 13),
7,3 až 7,5 (m,5H: -C₆H₅),

7,51 /t, 2H, J = 8,5: -OCOC₆H₅ (-H 5)/,
7,63 /t, 1H, J = 8,5: -OCOC₆H₅ (-H 4)/,
8,12 /d, 2H, J = 8,5: -OCOC₆H₅ (-H 2 a -H 6)/.

Príklad 4

K roztoku 0,794 (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,-20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu v 30 cm³ dimetylformamidu, udržiavanom pod atmosférou argónu, sa naraz pridá 0,209 g 1-metylcyklohexyl-4-nitrofenylkarbonátu. Reakčná zmes sa potom mieša počas 9 hodín pri teplote 80 °C, následne sa ochladí na teplotu blízku 20 °C a potom sa k nej pridá 300 cm³ destilovanej vody a 100 cm³ etylacetátu. Vodná fáza sa oddelí dekantáciou a potom dvakrát extrahuje 50 cm³ etylacetátu. Zlúčené organické fázy sa vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a potom zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Získa sa biely pevný nadýchaný produkt, ktorý sa prečistí chromatograficky na 20 g silikagelu (0,04-0,063 mm) naplneného v kolóne s priemerom 2,5 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 99:1 a zachytávajú sa frakcie s objemom 15 cm³. Frakcie 18 až 32 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C.

Takto sa získa 0,2 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2,-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(1-metylcyklohexyl)oxykarbonylamino-3-fenylpropionátu vo forme bieleného nadýchaného produktu.

Roztok 0,47 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5-beta,-20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2,-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxénu-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(1-metylcyklohexyl)oxykarbonylamino-3-fenylpropionátu v zmesi 10 cm³ metanolu a 10 cm³ kyseliny octovej sa zohrieva za miešania a pod

atmosférou argónu až na teplotu blízku 60 °C, následne sa k takto zahriatemu roztoku pridá 0,94 g zinkového prášku. Reakčná zmes sa potom mieša počas 15 minút pri teplote 60 °C, následne sa ochladí na teplotu blízku 20 °C a prefiltruje cez sklenenú fritu vyloženú celitom. Sklenená frita sa trikrát premyje 10 cm³ dichlórmetánu, filtráty sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote blízkej 40 °C.

Ku zvyšku sa pridá 20 cm³ dichlórmetánu, vylúčený zvyšok sa oddelí filtráciou a filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote blízkej 40 °C. Získa sa 0,55 g bieleho pevného nadýchaného produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky na 14 g silikagélu (0,04-0,063 mm) naplneného do kolóny s priemerom 1 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 98:2 a zachytávajú sa frakcie s objemom 5 cm³. Frakcie 23 až 37 sa zlúčia a zahustia pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C počas 5 hodín.

Takto sa získa 0,164 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7beta,10beta-9-oxo-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(1-metylcyklohexyl)oxykarbonylamino-3-fenylpropionátu vo forme bieleho pevného nadýchaného produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$ (c = 0,47, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃) delta v ppm

1,10 až 2,10 (mt,10H: -CH₂- cyklohexylu),

1,15 (s,3H: -CH₃ 16 alebo 17),

1,25 (s,3H: -CH₃ 16 alebo 17),

1,37 (s,3H: -CH₃ v polohe 1 cyklohexylu),

1,70 (s,1H: -OH 1),

1,78 (s,3H: -CH₃ 19),

1,86 (mt,1H: -(CH)-H 6/),

1,87 (s,3H: -CH₃),

2,30 (mt,2H: -CH₂- 14),

2,40 (s, 3H: -COCH₃),
2,60 /mt, 1H: -(CH)-H 6/,
3,38 (d, 1H, J = 3,5: -OH 2'),
3,92 (d, 1H, J = 7: -H 3),
4,20 /d, 1H, J = 8: -(CH)-H 20/,
4,23 (mt, 1H: -H 7),
4,25 (s, 1H: -OH 10),
4,33 /d, 1H, J = 8: -(CH)-H 20/,
4,66 (šir. s, 1H: -H 2'),
4,96 (šir. d, 1H, J=10: -H 5),
5,22 (s, 1H: -H 10),
5,30 (dd, 1H, J = 10 a 2- -H 3'),
5,49 (d, 1H, J = 10: -NH- 3'),
5,69 (d, 1H, J = 7: -H 2),
6,24 (t, 1H, J=9: -H 13),
7,45 /mt, 5H: -C₆H₅ v polohe 3' (-H 2 až -H 6)/,
7,51 /t, 2H, J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 3 a -H 5)/,
7,62 /t, H, J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 4)/,
8,11 /d, 2H, J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 2 a -H 6)/.

(2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5-beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karboxyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionát sa môže pripraviť spôsobom popísaným v medzinárodnej patentovej prihláške PCT WO 92/08589.

1-Metylcyklohexyl-4-nitrofenylkarbonát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 1,14 g 1-metylcyklohexanolu v 15 cm³ dichlórmetánu, udržiavanom pod atmosférou argónu, sa pri teplote blízkej 20 °C pridá 0,79 g bezvodého pyridínu a potom ešte po kvapkách a pri udržiavaní rovnakej teploty roztok 2,01 g 4-nitrofenylchlórformiátu v 15 cm³ dichlórmetánu. Reakčná zmes sa potom mieša počas 24 hodín pri teplote blízkej 20 °C, následne sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Získa sa biely pevný nadýchaný produkt, ktorý sa prečistí chromatograficky na 60 g silikagélu (0,04-0,2 mm)

naplneného do kolóny s priemerom 3 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmetánu a cyklohexánu v objemovom pomere 50:50. Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 1,3 g 1-metylcyklohexyl-4-nitro-fenylkarbonátu vo forme bezfarebného oleja.

Príklad 5

Ak sa postupuje spôsobom podľa príkladu 4 s výnimkou spočívajúcou v tom, že sa vychádza z (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(1-metyl-1-trifluórmetyl)etoxykarbonylamino-3-fenylpropionátu, získaného reakciou (1-metyl-1-trifluórmetyl)etyl-4-nitrofenylkarbonátu s (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátom, potom sa získa 0,075 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(1-metyl-1-trifluórmetyl)etoxykarbonylamino-3-fenylpropionátu vo forme bieleho pevného nadýchaného produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (c = 0,44, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃) delta (ppm)

1,15 (s,3H: -CH₃ 16 alebo 17),

1,25 (s,3H: -CH₃ 16 alebo 17),

1,54 a 1,60 /2s,3H každý: -C(CH₃)₂/,

1,70 (s,1H: -OH 1),

1,77 (s,3H: -CH₃ 19),

1,84 (s,3H: -CH₃ 18),

1,85 /mt,1H: -(CH)-H 6/,

2,25 (d,2H,J = 9: -CH₂- 14),

2,37 (s, 3H: $-\text{COCH}_3$),
2,60 /mt, 1H: $-(\text{CH})-\underline{\text{H}} 6/$,
3,36 (d, 1H, J = 5: $-\text{OH} 2'$),
3,92 (d, 1H, J = 7: $-\underline{\text{H}} 3$),
4,18 /d, 1H, J = 8: $-(\text{CH})-\underline{\text{H}} 20/$,
4,211 (s, 1H: $-\text{OH} 10$),
4,23 (mt, 1H: $-\underline{\text{H}} 7$),
4,33 /d, 1H, J = 8: $-(\text{CH})-\underline{\text{H}} 20/$,
4,63 (šir. s, 1H: $-\underline{\text{H}} 2'$),
4,95 (šir. d, 1H, J = 10: $-\underline{\text{H}} 5$),
5,21 (s, 1H: $-\underline{\text{H}} 10$), 5,25 (šir. d, 1H, J = 10: $-\underline{\text{H}} 3'$),
5,68 (d, 1H, J = 7: $-\underline{\text{H}} 2$),
5,73 (d, 1H, J = 10: $-\text{NH}- 3'$),
6,62 (t, 1H, J = 9: $-\underline{\text{H}} 13$),
7,30 až 7,45 /mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$ v polohe 3' ($-\underline{\text{H}} 2$ až $-\underline{\text{H}} 6$),
7,52 /t, 2H, J = 7,5: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\underline{\text{H}} 3$ a $\underline{\text{H}} 5$),
7,63 /t, 1H, J = 7,5: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\underline{\text{H}} 4$),
8,12 /d, 2H, J = 7,5: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\underline{\text{H}} 2$ a $\underline{\text{H}} 6$).

Príklad 6

K roztoku 0,741 (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,-20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu v 10 cm³ bezvodého pyridínu, udržiavanom pod atmosférou argónu, sa po kvapkách pridá roztok 0,211 g 1-metyl-cyklopropyl-1,2,2,2-tetrachlóretylkarbonátu v 4 cm³ bezvodého pyridínu. Reakčná zmes sa potom mieša počas jednej hodiny pri teplote blízkej 20 °C, následne sa k nej pridá 10 cm³ destilovanej vody a 10 cm³ dichlórmétánu. Vodná fáza sa oddelí dekantáciou a potom extrahuje dvakrát 10 cm³ dichlórmétánu. Organické fázy sa zlúčia, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 0,9 g bieleho pevného produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky na 60 g silikagélu (0,063-0,2 mm), naplneného v kolóne s priemerom 1,5 mm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmétánu a

metanolu v objemovom pomere 99:1 a zachytávajú sa frakcie s objemom 15 cm³. Frakcie 30 až 37 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C.

Takto sa získa 0,578 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(1-metylcyklopropyl)oxykarbonylamino-3-fenylpropionátu vo forme bieleho nadýchaného produktu.

Roztok 0,58 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,-20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(1-metylcyklopropyl)karbonylamino-3-fenylpropionátu v zmesi 25 cm³ metanolu a 25 cm³ kyseliny octovej sa zohrieva za miešania pod atmosférou argónu až na teplotu blízkej 60 °C, následne sa k roztoku pridá 2,3 g práškového zinku. Reakčná zmes sa potom mieša počas 15 minút pri teplote 60 °C, následne sa ochladí na teplotu blízku 20 °C a prefiltruje cez sklenenú fritu vyloženú celitom. Sklenená frita sa potom trikrát premyje 15 cm³ metanolu a filtráty sa zlúčia a potom zahustia pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote blízkej 40 °C.

Ku zvyšku sa pridá 50 cm³ destilovanej vody, následne sa vykryštalizovaný pevný podiel oddelí filtráciou, štyrikrát premyje 10 cm³ destilovanej vody vysuší pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 20 °C počas 16 hodín.

Takto sa získa 0,32 g bieleho pevného nadýchaného produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky na 30 g silikagelu (0,063-0,2 mm) naplneného do kolóny s priemerom 1 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmétánu a metanolu v objemovom pomere 98:2 a zachytávajú sa frakcie s objemom 5 cm³. Frakcie, ktoré obsahujú len požadovaný produkt, sa zlúčia a zahustia pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C v priebehu 5 hodín.

Takto sa získa 0,11 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoylo-

xy-5beta,20-epoxy-1,7beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13-
alfa-yl-2-hydroxy-3-(1-metylcyklopropyl)oxykarbonylamino-3-fe-
nylpropionátu vo forme bieleho pevného nadýchaného produktu,
ktorý má nasledujúce charakteristiky:

optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ (c = 0,52, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃) delta (ppm)

0,48 a 0,80 (2mt,2H každý: -CH₂- cyklopropylu),
1,13 (s,3H: -CH₃ 16 alebo 17),
1,25 (s,3H: -CH₃ 16 alebo 17),
1,42 (s,3H: -CH₃ v polohe 1 cyklopropylu),
1,76 (s,3H: -CH₃ 19),
1,75 až 1,90 /mt,1H: -(CH)-H 6),
1,83 (s,3H: -CH₃ 18),
2,28 (d,2H,J = 8,5: -CH₂- 14),
2,38 (s,3H: -COCH₃),
2,58 /mt,1H: -(CH)-H 6/,
3,33 (mf,1H: -OH 2'),
3,91 (d,1H,J = 7: -H 3),
4,19 /d,1H,J = 8: -(CH)-H 20/,
4,20 (s,1H: -OH 10),
4,23 (mt,1H: -H 7),
4,31 /d,1H,J = 8: -(CH)-H 20/,
4,63 (šir.s,1H: -H 2'),
4,94 (šir.d,1H,J = 10: -H 5),
5,20 (s,1H: -H 10),
5,28 (šir.d,1H,J = 10: -H 3'),
5,51 (d,1H,J = 10: -NH 3'),
5,68 (d,1H,J = 7: -H 2),
6,22 (t,1H,J = 8,5: -H 13),
7,25 až 7,45 /mt,5H: -C₆H₅ v polohe 3' (-H 2 až - H 6)/,
7,51 /t,2H,J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 3 a H 5)/,
7,62 /t,1H,J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 4)/,
8,12 /d,2H,J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 2 a H 6)/.

1-Metylcyklopropyl-1,2,2,2-tetrachlóretylkarbonát sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K roztoku 0,567 g 1-metylcyklopropanolu v 10 cm³ dichlórmetánu, udržiavanom pod atmosférou argónu, sa pri teplote blízkej 5 °C pridá 0,38 cm³ bezvodého pyridínu a potom ešte pri udržiavaní tejto teploty 0,72 cm³ 1,2,2,2-tetrachlóretylchlórformiátu. Reakčná zmes sa potom mieša počas 3 hodín pri teplote blízkej 20 °C, následne sa pridá 10 cm³ 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Vodná fáza sa oddelí dekantáciou a potom extrahuje 10 cm³ dichlórmetánu. Organické fázy sa zlúčia, premyjú 10 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C.

Takto sa získa 1,15 g svetložltého oleja, ktorý sa prečistí chromatograficky na 25 g silikagelu (0,063-0,2 mm) naplneného do kolóny s priemerom 1 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmetánu a cyklohexánu v objemovom pomere 50:50 a zachytávajú sa frakcie s objemom 12 cm³. Frakcia sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C.

Takto sa získa 0,14 g 1-metylcyklopropyl-1,2,2,2-tetrachlóretylkarbonátu vo forme bezfarebného oleja.

Príklad 7

Ak sa postupuje spôsobom podľa príkladu 6 avšak s výnimkou spočívajúcou v tom, že sa vychádza z 0,60 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(2-chlór-1,1-dimetyl)etoxykarbonylamino-3-fenylpropionátu, získaného reakciou (2-chlór-1,1-dimetyl)etyl-1,2,2,2-tetrachlóretylkarbonátu s (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-tri-

chlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátom, potom sa získa 0,203 g (2R,3S)-4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7beta,10beta-9-oxo-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(2-chlór-1,1-dimetyl)etoxykarbonylamino-3-fenylpropionátu vo forme bieleho pevného nadýchaného produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -34^{\circ}$ (c = 0,45, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃) delta (ppm)

1,16 a 1,28 (2s,3H každý: -CH₃ 16 a -CH₃ 17),
1,41 a 1,44 /2s,3H každý: -C(CH₃)₂/,
1,69 (s,1H: -OH 1),
1,78 (s,3H: -CH₃ 19),
1,80 až 1,95 /mt,1H: -(CH)-H 6/,
1,87 (s,3H: -CH₃ 18),
2,31 (ab,2H,J = 16 a 9: -CH₂- 14),
2,37 (s,3H: -COCH₃),
2,60 /mt,1H: -(CH)-H 6/,
3,35 /mf,1H: -OH 2'),
3,65 a 3,76 (2d,1H každý,J = 11: -CH₂Cl),
3,95 (d,11H,J = 7: -H 3),
4,17 (šir.s,1H: -OH 10),
4,23 a 4,32 (2d,1H každý,J = 8: -CH₂- 20),
4,24 (mt,1H: -H 7),
4,65 (šir.s,1H: -H 2'),
4,95 (šir.d,1H,J = 10: -H 5),
5,22 (s,1H: -H 10),
5,30 (šir.d,1H,J = 10: -H 3'),
5,58 (d,1H,J = 10: -NH 3'),
5,71 (d,1H,J = 7: -H 2),
6,27 (t,1H,J = 9: -H 13),
7,30 až 7,50 /mt,5H: -C₆H₅ v polohe 3' (-H 2 až -H 6)/,
7,50 /t,2H,J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 3 a -H 5)/,
7,61 /t,1H,J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 4)/,
8,12 /d,2H,J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 2 a -H 6)/.

Príklad 8

Ak sa postupuje spôsobom podľa príkladu 6 s výnimkou spočívajúcou v tom, že sa vychádza z 0,35 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-cyklohexylkarbonylamino-3-fenylpropionátu, získaného reakciou cyklohexyl-1,2,2,2-tetrachlóretylkarbonátu s (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13-alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátom, potom sa získa 0,090 g (2R,3S)-4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7-beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13alfa-2-hydroxy-3-cyklohexylkarbonylamino-3-fenylpropionátu vo forme bieleho pevného nadýchaného produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl_3) delta (ppm)

- 1,16 a 1,28 (2s,3H každý: $-\text{CH}_3$ 16 a $-\text{CH}_3$ 17),
- 0,95 a 1,95 (mt,10H: $-\text{CH}_2$ -cyklohexylu),
- 1,77 (s,3H: $-\text{CH}_3$ 19),
- 1,80 až 1,95 /mt,11H: $-(\text{CH})-\text{H}$ 6/,
- 1,87 (s,3H: $-\text{CH}_3$ 18),
- 2,27 (ab,2H,J = 16 a 9: $-\text{CH}-$ 14),
- 2,42 (s,3H: $-\text{COCH}_3$),
- 2,61 /mt,1H: $-(\text{CH})-\text{H}$ 6/,
- 3,40 (šir.s,1H: $-\text{OH}$ 2'),
- 3,94 (d,1H,J = 7: $-\text{H}$ 3),
- 4,15 až 4,30 (s,2H: $-\text{OH}$ 10 a $-\text{H}$ 7),
- 4,20 a 4,33 (2d,1H každý,J = 8: $-\text{CH}_2-$ 20),
- 4,52 (mt,1H: $-\text{CH}$ cyklohexylu),
- 4,68 (šir.s,1H: $-\text{H}$ 2'),
- 4,96 (šir.d,1H,J = 10: $-\text{H}$ 5),
- 5,23 (s,1H: $-\text{H}$ 10),
- 5,34 (šir.d,1H,J = 10: $-\text{H}$ 3'),
- 5,58 (d,1H,J = 10: $-\text{NH}$ 3'),
- 5,70 (d,1H,J = 7: $-\text{H}$ 2),

6,27 (t,1H,J = 9: -H 113),
7,25 až 7,50 /mt,5H: -C₆H₅ v polohe 3' (-H 2 až - H 6)/,
7,53 /t,2H,J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 3 a -H 5)/,
7,64 /t,1H,J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 4)/,
8,13 /d,2H,J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 2 a -H 6)/.

Príklad 9

Ak sa postupuje spôsobom podľa príkladu 6 s výnimkou spočívajúcou v tom, že sa vychádza z 0,75 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-cyklobutyloxykarbonylamino-3-fenylpropionátu, získaného reakciou (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7-beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13-alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu s cyklobutyl-1,2,2,2-tetrachlóretylkarbonátom, potom sa získa 0,128 g (2R,3S)-4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7-beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-cyklobutyloxykarbonylamino-3-fenylpropionátu vo forme bieleho pevného nadýchaného produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ (c = 0,47, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃) delta (ppm)

1,13 a 1,23 (2s,3H každý: -CH₃ 16 a -CH₃ 17),
1,30 a 2,30 (mt,6H: -CH₂- cyklobutyl): 1,75 (s,3H: -CH₃ 19),
1,75 až 1,90 /mt,1H: -(CH)-H 6/,
1,82 (s,3H: -CH₃ 18),
2,10 až 2,30 (mt,2H: -CH₂- 14),
2,37 (s,3H: -COCH₃),
2,57 /mt,1H: -(CH)-H 6)/,
3,32 (mf rozt., 1H: -OH 2'),
3,90 (d,1H,J = 7: -H 3),

4,18 a 4,30 (2d,1H každý, $J = 8$, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-20$),
4,22 (mt,1H: $-\underline{\text{H}} 7$),
4,62 (d,1H, $J = 2,5$: $-\underline{\text{H}} 2'$),
4,80 (kvint.,1H, $J = 7,5$ $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ cyklobutylu),
4,92 (šir.d,1H, $J = 10$: $-\underline{\text{H}} 5$),
5,18 (s,1H: $-\underline{\text{H}} 10$),
5,27 (šir.d,1H, $J = 10$: $-\underline{\text{H}} 3'$),
5,58 (d,1H, $J = 10$: $-\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}- 3'$),
5,66 (d,1H, $J = 7$: $-\underline{\text{H}} 2$),
6,22 (t,1H, $J = 9$: $-\underline{\text{H}} 13$),
7,25 až 7,45 /mt,5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$ v polohe 3' ($-\underline{\text{H}} 2$ až $-\underline{\text{H}} 6$)/,
7,50 /t,2H, $J = 7,5$: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\underline{\text{H}} 3$ a $-\underline{\text{H}} 5$)/,
7,61 /t,1H, $J = 7,5$: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\underline{\text{H}} 4$)/,
8,11 /d,2H, $J = 7,5$: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\underline{\text{H}} 2$ a $-\text{H} 6$)/.

Príklad 10

Ak sa postupuje ako v príklade 6 s výnimkou spočívajúcou v tom, že sa vychádza z 0,71 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(1-metylcyklopentyl)oxykarbonylamino-3-fenylpropionátu, získaného reakciou 1-metylcyklopentyl-1,2,2,2-tetrachlóretylkarbonátu s (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7-beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13-alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátom, potom sa získa 0,103 g (2R,3S)-4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7-beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(1-metylcyklopentyl)oxykarbonylamino-3-fenylpropionátu vo forme bieleho pevného nadýchaného produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ ($c = 0,50$, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl_3) delta (ppm)

- 1,15 a 1,26 (2s, 3H každý: $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ 16 a $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ 17),
1,45 (s, 3H: $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ 1-metylcyklopentylu),
1,40 až 1,75 a 2,03 (2mt, 6H resp. 2H: $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$ 1-metylcyklopentylu),
1,76 (s, 3H: $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ 19),
1,80 až 1,90 /mt, 1H: $-(\text{CH})-\underline{\text{H}}$ 6/,
1,85 (s, 3H: $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ 18),
2,30 (d, 2H, J = 9: $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$ 14),
2,36 (s, 3H: $-\text{CO}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$),
2,59 /mt, 1H: $-(\text{CH})-\underline{\text{H}}$ 6/,
3,30 /mt rozt., 1H: $-(\text{CH})-\underline{\text{H}}$ 6/,
3,30 (rozt., 1H: $-\text{O}\underline{\text{H}}$ 2'),
3,94 (d, 1H, J = 8: $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$ 20),
4,22 (mt, 1H: $-\underline{\text{H}}$: $-\underline{\text{H}}$ 7),
4,62 (d, 1H, J = 1,5: $-\underline{\text{H}}$ 2'),
4,95 (šir. d, 1H, J = 10: $-\underline{\text{H}}$ 5),
5,21 (s, 1H: $-\underline{\text{H}}$ 10),
5,26 (šir. d, 1H, J = 10: $-\underline{\text{H}}$ 3'),
5,43 (d, 1H, J = 10: $-\text{N}\underline{\text{H}}$ 3'),
5,70 (d, 1H, J = 7: $-\underline{\text{H}}$ 2),
6,23 (t, 1H, J = 9: $-\underline{\text{H}}$ 13),
7,30 až 7,45 /mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$ v polohe 3')- $\underline{\text{H}}$ 2 až $-\underline{\text{H}}$ 6)/,
7,50 /t, 2H, J = 7,5: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\underline{\text{H}}$ 3 a $-\underline{\text{H}}$ 5)/,
7,61 /t, 1H, J = 7,5: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\underline{\text{H}}$ 4)/,
8,11 /d, 2H, J = 7,5: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\underline{\text{H}}$ 2 a $-\underline{\text{H}}$ 6)/.

Príklad 11

Ak sa postupuje ako v príklade 6 s výnimkou spočívajúcou v tom, že sa vychádza z (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(3-pentyl)oxykarbonylamino-3-fenylpropionátu, získaného reakciou 3-pentyl-1,2,2,2-tetrachlóretylkarbonátu s (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátom, potom sa získa 0,115 g (2R,-

3S)-4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(3-pentyl)oxy-karbonylamino-3-fenylpropionátu vo forme bieleho pevného nadýchaného produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

optická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ (c = 0,52, metanol),

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(CDCl₃, 400 MHz) delta (ppm)

0,76 a 0,84 (šir.t' resp. t, 3H každý, J = 7,5: -CH₃ pentylu),
1,15 a 1,26 (2s, 3H každý: -CH₃ 16 a -CH₃ 17),
1,40 až 1,60 (m, 4H, -CH₂- pentylu),
1,69 (s, 1H: -OH 1),
1,78 (s, 3H: -CH₃ 19),
1,80 až 1,95 /mt, 1H: -(CH)-H 6/,
1,87 (s, 3H: -CH₃ 18),
2,31 (ab, 2H, J = 16 a 9: -CH₂- 14),
2,38 (s, 3H: -COCH₃),
2,60 /mt, 1H: -(CH)-H 6/,
3,31 (d, 1H, J = 3: -OH 2'),
3,94 (d, 1H, J = 7: -H 3),
4,17 (šir.s, 1H: -OH 10),
4,22 a 4,32 (2d, 1H každý, J = 8: -CH₂- 20),
4,24 (mt, 1H: -H 7),
4,55 /kvint., 1H, J = 7,5: -CH(C₂H₅)₂/,
4,65 (šir.s, 1H: -H 2'),
4,95 (šir.d, 1H, J = 10: -H 5),
5,22 (s, 1H: -H 10),
5,32 (šir.d, 1H, J = 10: -H 3'),
5,54 (d, 1H, J = 10: -NH- 3'),
5,70 (d, 1H, J = 7: -H 2),
6,24 (t, 1H, J = 9: -H 13),
7,30 až 7,45 /mt, 5H: -C₆H₅ v polohe 3' (-H 2 až -H 6)/,
7,50 /t, 2H, J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 3 a -H 5)/,
7,61 /t, 1H, J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 4)/,
8,12 /d, 2H, J = 7,5: -OCOC₆H₅ (-H 2 a -H 6)/,

Príklad 12

K roztoku 0,16 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-/(4-metoxy-2-benzyloxy-1,1-dimetyl/etoxykarbonylamino-3-fenylpropionátu v 10 cm³ dichlórmetánu, udržiavanom pod atmosférou argónu, sa pri teplote blízkej 20 °C pridá 0,115 g 2,3-dichlór-5,6-dikyanobenzochinónu a potom ešte 0,2 cm³ destilovanej vody. Reakčná zmes sa potom mieša počas jednej hodiny a 30 minút pri teplote blízkej 20 °C, následne sa k nej pridá 100 cm³ dichlórmetánu. Organická fáza sa oddelí dekantáciou, dvakrát premyje 50 cm³ nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a potom 50 cm³ destilovanej vody, vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C.

Takto sa získa 0,171 g bieleho pevného nadýchyného produktu, ktorý sa prečistí chromatograficky na 10 g silikagélu (0,063-0,2 mm) naplneného do kolóny s priemerom 1 cm, pričom sa použije elučná sústava tvorená zmesou dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 95:5 a zachytávajú sa frakcie s objemom 5 cm³. Frakcie obsahujúce len požadovaný produkt sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C.

Takto sa získa 0,083 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13-alfa-yl-2-hydroxy-3-(2-hydroxy-1,1-dimetyl)etoxykarbonylamino-3-fenylpropionátu vo forme bieleho pevného nadýchyného produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

optická otáčavosť

$$[\alpha]_D^{20} = -31^{\circ} \quad (c = 0,47, \text{ metanol}),$$

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) delta (ppm)

1,01 a 1,10 (2s,3H každý: -CH₃ 16 a -CH₃ 17),

1,18 až 1,22 (2s,3H každý: -C(CH₃)₂/,

1,62 (s, 3H: $-\underline{\text{CH}}_3$ 19),
1,70 až 1,85 /mt, 1H: $-(\text{CH})-\underline{\text{H}}$ 6/,
1,80 (s, 3H: $-\underline{\text{CH}}_3$ 18),
2,04 až 2,17 (2dd, 2H, J = 16 a 19: $-\underline{\text{CH}}_2-$ 14),
2,28 (s, 3H: $-\text{CO}\underline{\text{CH}}_3$),
2,39 /mt, 1H: $-(\text{CH})-\underline{\text{H}}$ 6/,
3,26 a 3,46 /2d, 2H, L = 13: $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\underline{\text{CH}}_2\text{OH}/$,
3,76 (d, 1H, J = 7: $-\underline{\text{H}}$ 3),
4,08 (dd, 1H, J = 13 a 7: $-\underline{\text{H}}$ 7),
4,13 a 4,19 (2d, 1H každý, J = 8: $-\underline{\text{CH}}_2-$ 20),
4,46 (d, 1H, J = 2: $-\underline{\text{H}}$ 2'),
4,85 (šir. d, 1H, J = 10: $-\underline{\text{H}}$ 5),
5,10 (s, 1H: $-\underline{\text{H}}$ 10),
5,11 (d, 1H, J = 2: $-\underline{\text{H}}$ 3'),
5,55 (d, 1H, J = 7: $-\underline{\text{H}}$ 2),
6,12 (t, 1H, J = 9: $-\underline{\text{H}}$ 13),
7,15 až 7,35 /mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$ v polohe 3' ($-\underline{\text{H}}$ 2 až $-\underline{\text{H}}$ 6)/,
7,38 /t, 2H, J = 7,5: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\underline{\text{H}}$ 3 a $-\underline{\text{H}}$ 5)/,
7,49 /t, 1H, J = 7,5: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\underline{\text{H}}$)/,
7,97 /d, 2H, J = 7,5: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\underline{\text{H}}$ 2 a $-\underline{\text{H}}$ 6)/.

(2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-/2-(4-metoxy)benzoyloxy/-1,1-dimetyl/etoxykarbonylamino-3-fenylpropionát sa získa reakciou zinku v kyseline octovej s (2R,3S)-4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-/2-/(4-metoxy)benzoyloxy/-1,1-dimetyl/etoxykarbonylamino-3-fenylpropionátom, ktorý sa zase získa reakciou /2-/(4-metoxy)benzyloxy/-1,1-dimetyletylén-1,2,2,2-tetrachlóretylkarbonátu s (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátom.

(4-Metoxy)-1-benzyloxy-2-metyl-2-propanol sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.

K 120 cm³ bezvodého dimetylformamidu, udržiavaného pod atmosférou argónu, sa pri teplote blízkej 15 °C pridá 9,6 g olejovej suspenzie (50% hmotnostne) hydridu sodného a potom ešte po kvapkách a pri uržiavaní tej istej teploty roztok 10,9 g 1-chlór-2-metyl-2-propanolu v 20 cm³ bezvodého dimetylformamidu. Reakčná zmes sa potom mieša počas 2 hodín pri teplote blízkej 20 °C, následne sa k nej pridá pri teplote blízkej 20 °C po kvapkách roztok 12,5 cm³ 4-metoxybenzylalkoholu v 20 cm³ bezvodého dimetylformamidu a zmes sa mieša pri tej istej teplote počas 48 hodín. Potom sa reakčná zmes zohrieva na teplotu 60 °C počas 8 hodín, následne sa ochladí na teplotu blízku 20 °C a pri tejto teplote sa udržiava počas 16 hodín. Reakčná zmes sa potom pridá k 1200 cm³ destilovanej vody a okyslí na hodnotu pH blízku 5 pridaním 175 cm³ 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Po pridaní 250 cm³ dichlórmetánu sa vodná fáza oddelí dekantáciou, následne sa extrahuje dvakrát 250 cm³ dichlórmetánu. Organické fázy sa zlúčia, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C a potom pri tlaku 0,27 kPa pri teplote 60 °C. Zvyšný olej sa prečistí chromatograficky na 500 g silikagélu (0,063-0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 5 cm, pričom sa ako elučná sústava použije samotný dichlórmetán a zachytávajú sa frakcie s objemom 75 cm³. Frakcie 13 až 45 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C.

Takto sa získa 13,6 g 1-(4-metoxy)benzyloxy-2-metyl-2-propanolu vo forme žltého oleja.

/2-/4-Metoxy)benzyloxy/-1,1-dimetyl/etyl-1,2,2,2-tetrachlóretylkarbonát sa získa reakciou 1-(4-metoxy)benzyloxy-2-metylpropanolu s 1,2,2,2-tetrachlóretylchlórformiátom v prítomnosti pyridínu pri teplote 0 °C.

Príklad 13

Ak sa postupuje ako v príklade 4 s výnimkou spočívajúcou

v tom, že sa vychádza z 0,26 g (2R,3S)-4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(1,1-dimetyl-2-propín)yoxykarbonylamino-3-fenylpropionátu, získaného reakciou 1,1-dimetylpropín-4-nitrofenylkarbonátu s (2R,-3S)-4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-11-taxén-13alfa-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátom, potom sa získa 0,013 g (2R,3S)-4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7-beta,10beta-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13alfa-yl-2-hydroxy-3-(1,1-dimetyl-2-propín)yoxykarbonylamino-3-fenylpropionátu vo forme bieleho pevného nadýchaného produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, CDCl₃) delta (v ppm)

1,15 (s,3H: -CH₃ 16 alebo 17),
1,26 (s,3H: -CH₃ 16 alebo 17),
1,60 a 1,64 /2s,3H každý: -(C(CH₃)₂)/,
1,67 (s,1H: -OH 1),
1,79 (s,3H: -CH₃ 19),
1,87 (s,3H: -CH₃ 18),
1,87 /mt,1H: -(CH)-H 6/,
2,35 (ab limit.),J = 16 a 9 Hz,2H: -CH₂- 14),
2,38 (s,3H: -COCH₃),
2,43 (s,1H: -C=CH),
2,60 /mt,1H: -(CH)-H 6/,
3,27 (d,J = 4,1H: -OH 2'),
3,95 (d,J = 7, 1H: -H 2),
4,17 (šir.s,1H: -OH: -OH 10),
4,23 /d,J = 8,1H: -(CH)-H 20/,
4,23 /mt,1H: -H 20/,
4,32 /d,J = 8,1H: -(CH)-H 20/,
4,64 (mt,1H: -H 2'),
4,95 (dd,J = 10 a 2, 1H: -H 5),
5,21 (šir.s,1H: -H 10),
5,33 (šir.d,J = 10,1H: -H 3'),

5,52 (d, J = 10,1H: -NH- 3'),
5,71 (s, J = 7,1H: -H 2),
6,26 (t, J = 9,1H: -H 13),
7,30 až 7,45 /mt, 5H: -C₆H₅ v polohe 3' (-H 2 až -H 6)/,
7,52 /t, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H 3 a -H 5)/,
7,63 /t, J = 7,5, 1H: -OCOC₆H₅ (-H 4)/,
8,12 /d, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H 2 a -H 6)/.

1,1-Dimetyl-2-propín-4-nitrofenylkarbonát vo forme kré-
movo sfarbených kryštálov s teplotou topenia 58 °C sa môže
získať reakciou 1,1-dimetyl-2-propinolu so 4-nitrofenylchlór-
formiátom.

Nové produkty všeobecného vzorca I majú obzvlášť zaují-
mavé biologické účinky.

Tieto nové produkty všeobecného vzorca I významne inhibu-
jú abnormálnu proliferáciu buniek a majú terapeutickú účin-
nosť umožňujúcu liečenie ochorenia, pri ktorom dochádza k
patologickým stavom spojeným s uvedenou abnormálnou prolif-
eráciou buniek. Tieto patologické stavy zahrňujú abnormálnu
proliferáciu malígnych alebo nemalígnych buniek rôznych tkanív
alebo/a orgánov, ktoré neobmedzujúcim spôsobom zahrňujú
svalové, kostné alebo väzivové tkanivá, kožu, mozog, pľúca,
pohlavné orgány, lymfatický alebo ľadvinový systém, bunky
mliečnych žliaz alebo krvinky, pečeň, zažívacie ústrojenstvo,
slinivku brušnú, štítne a adrenálne žľazy. Tieto patologické
stavy môžu tiež zahrňovať lupienku, tuhé nádory, rakovinu
vaječníka, rakovinu prs, rakovinu mozgu, rakovinu prostaty,
rakovinu časti hrubého čreva, rakovinu žalúdka, rakovinu
ľadvin, rakovinu semeníkov, Kaposiho sarkóm, cholagiokarcinom,
choriokarcinóm, neuroblastóm, Wilmsov nádor, Hodgkinovú
chorobu, melanómy, mnohonásobný myelóm, chronickú lymfocitnú
leukémiu a akútny alebo chronický granulocitný lymfóm. Nové
produkty podľa vynálezu sú obzvlášť užitočné pri liečení
rakoviny vaječníkov. Produkty podľa vynálezu sa môžu použiť na
prevenciu alebo retardovanie vzniku alebo recidív patologických

stavov alebo na liečenie týchto patologických stavov.

Produkty podľa vynálezu sa môžu chorému podávať v rôznych formách zodpovedajúcich zvolenému spôsobu podania, ktorým je výhodne parenterálne podanie. Parenterálne podanie zahrňuje intravenózne podanie, intraperitoneálne podanie, intramuskulárne podanie alebo subkutánne podanie. Výhodnejším podaním je intraperitoneálne alebo intravenózne podanie.

Vynález tiež zahrňuje farmaceutické kompozície, ktoré obsahujú aspoň jeden produkt všeobecného vzorca Ia v množstve, ktoré je dostatočné na použitie v humánnom alebo veterinárnom lekárstve. Tieto kompozície sa môžu pripraviť obvyklými metódami použitím jednej, resp. jedného alebo niekoľkých farmaceuticky prijateľných prísad, nosičov alebo pomocných látok. Vhodné nosiče zahrňujú riedidlá, sterilné vodné prostredia a rôzne netoxické rozpúšťadla. Výhodne tieto farmaceutické kompozície majú formu vodných roztokov alebo suspenzií a injikovateľných roztokov, ktoré môžu obsahovať emulgačné činidlá, farbivá, konzervačné prostriedky alebo stabilizačné činidlá.

Voľba prísad alebo pomocných látok môže byť ovplyvnená rozpustnosťou a chemickými vlastnosťami použitého produktu, spôsobom podania a vžitými farmaceutickými praktikami.

Pre parenterálne podania sa používajú vodné alebo nevodné sterilné roztoky alebo suspenzie. Na prípravu nevodných roztokov alebo suspenzií sa môžu použiť prírodné rastlinné oleje, akými sú olivový olej, sésamový olej alebo parafínový olej, alebo injikovateľné organické estery, napríklad etyl-oleát. Vodné sterilné roztoky sa môžu tvoriť roztokom farmaceuticky prijateľnej soli rozpustenej vo vode. Vodné roztoky sú vhodné pre intravenózne podania za predpokladu, že hodnota pH týchto roztokov je vhodne nastavená a že je zaistená izotonicita, napríklad dostatočným množstvom chloridu sodného alebo glukózy. Sterilizovať sa môže zohriatim alebo iným vhodným spôsobom, ktorý nepriaznivo neovplyvňuje vlast-

nosti farmaceutickej kompozície.

Je samozrejmé, že všetky produkty tvoriace súčasť farmaceutickej kompozície musia byť čisté a v použítom množstve netoxické.

Tieto kompozície môžu obsahovať aspoň 0,01 % terapeuticky účinnej látky. Množstvo účinnej látky v kompozícii je také, aby bolo možné predpísať vhodné dávkovanie. Výhodné sa tieto farmaceutické kompozície pripravujú tak, aby jednotková dávka obsahovala 0,01 až 1000 mg účinnej látky v prípade parenterálneho podania.

Produktov podľa vynálezu sa môže podávať súčasne s podávaním ostatných terapeuticky účinných látok, ktoré zahŕňujú antineoplastické liečivá a monoklonálne protilátky, ako i súčasne s imunologickou terapiou alebo rádioterapiou alebo súčasne s podávaním modifikátorov biologickej odozvy. Tieto modifikátory biologickej odozvy zahŕňujú neobmedzujúcim spôsobom lymfokíny a cytokíny, akými sú interleukíny, interferóny (alfa, beta alebo delta) a TNF.

Ďalšie chemoterapeutické činidlá, použiteľné pri liečení porúch podmienených abnormálnou bunkovou proliferáciou, zahŕňujú neobmedzujúcim spôsobom alkylačné činidlá, akými sú dusíkové yperity ako mechlóretamín, cyklofosfamid, melpalán a chlór-ambucil, alkylsulfonáty ako busulfán, nitrozomočoviny ako carmustín, lomusín, semustín a streptozocín, triazény ako dacarbazín, antimetabolity, ako analógy kyseliny listovej, napríklad metotrexat, analógy pyrimidínu ako fluórouracil a cytarabín, analógy purínov, ako merkaptopurín a tioquanín, prírodné produkty ako alkaloidy z *Vinca rosea* ako vinblastín, vincristín a vendesín, epipodofylotoxíny, ako etoposid a teniposid, antibiotiká ako dactinomycín, daunorubicín, doxorubicín, bleomycín, plicamycín a mitomycín, enzýmy ako L-asparagináza, rôzne činidlá ako koordinačné komplexy platiny, napríklad cisplatina, substituované močoviny ako hydroxymočovina, deriváty metylhydrazínu ako procarbazín, adrenokortikoidné supresory ako mitotán a aminoglutetymid, hormóny a

antagonizujúce činidlá ako adrenokortikosteroidy ako prednison, progestíny ako hydroxyprogesterónkaproát, metoxyprogesterónacetát a megestrolacetát, oestrogény ako dietylstilbestrol a etinylestradiól, antioestrogény ako tamoxifén a androgény ako testosteronpropionát a fluoxymesterón.

Použiteľnými dávkami v rámci uskutočňovania spôsobu podľa vynálezu sú dávky, ktoré umožňujú profylaktické liečenie alebo maximálnu terapeutickú odozvu. Dávky sa menia v závislosti od spôsobu podania, zvoleného konkrétneho produktu a charakteristík liečeného pacienta. Všeobecne sú týmito dávkami dávky, ktoré sú terapeuticky účinné na liečenie porúch podmienených abnormálnou bunkovou proliferáciou. Produkty podľa vynálezu sa môžu podávať tak často, ako je to potrebné na dosiahnutie požadovaného terapeutického účinku. Pri niektorých ochoreniach sa môže dosiahnuť rýchla odozva na relatívne silné alebo slabé dávky a potom je potrebné podávať len slabé udržovacie dávky alebo nepodávať žiadne dávky. Všeobecne budú na začiatku liečenia podávané len slabé dávky, následne budú v prípade potreby podávané dávky stále silnejšie až do okamihu, kedy sa dosiahne optimálny účinok. V prípade ostatných ochorení sa môžu podávať potrebné udržovacie dávky 1- až 8-krát denne, výhodne 1- až 4-krát denne, a to podľa fyziologickej potreby pacienta. Tiež je možné, že v prípade niektorých ochorení bude potrebné podávať účinnú látku len jeden až dvakrát denne.

U človeka sú tieto dávky všeobecne 0,01 až 200 mg/kg. V prípade intraperitoneálneho podania budú tieto dávky všeobecne 0,1 až 100 mg/kg, výhodne 0,5 až 50 mg/kg a ešte špecifickejšie 1 až 10 mg/kg. Pri intravenóznom podaní sú tieto dávky všeobecne 0,1 až 50 mg/kg, výhodne 0,1 až 5 mg/kg a ešte špecifickejšie 1 až 2 mg/kg. Je samozrejmé, že voľba najvhodnejšieho dávkovania bude závisieť od spôsobu podania, hmotnosti pacienta, jeho všeobecného zdravotného stavu, jeho veku a od všetkých ostatných činiteľov, ktoré môžu ovplyvniť účinnosť liečenia.

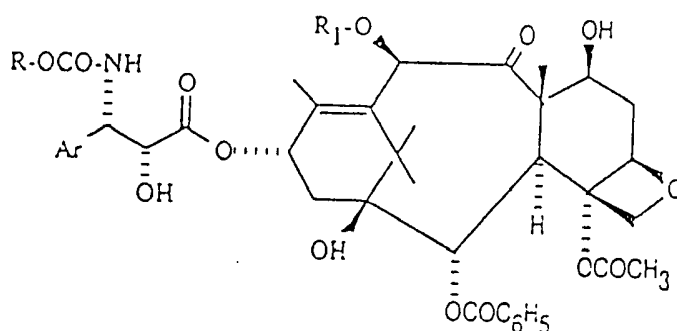
Nasledujúci príklad ilustruje kompozíciu podľa vynálezu.

Príklad

40 mg produktu získaného v príklade 1 sa rozpustí v 1 cm³ produktu Emulphor EL 620 a 1 cm³ etanolu, následne sa získaný roztok zriedi 18 cm³ fyziologického roztoku. Táto kompozícia sa podáva zavádzaním do perfúzie fyziologického roztoku počas jednej hodiny.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nové deriváty taxánu všeobecného vzorca



v ktorom

Ar znamená arylovú skupinu,

R₁ znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu a

R znamená

priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 8 atómov uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, alkinylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 atómov uhlíka alebo bicykloalkylovú skupinu obsahujúcu 7 až 10 atómov uhlíka, pričom tieto skupiny sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahrňujúcej atómy halogénov, hydroxy-skupinu, alkyloxy-skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylamino-skupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, piperidino-skupinu, morfolíno-skupinu, 1-piperazínylovú skupinu, prípadne

substituovanú v polohe 4 alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo fenyľalkylovou skupinou, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 atómov uhlíka, fenylovú skupinu, kyano-skupinu, karboxylovú skupinu alebo alkyloxykarbonylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka,

alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahrňujúcej atómy halogénov, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka a alkyloxy-skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

alebo 5- alebo 6-člennú nasýtenú alebo nenasýtenú dusíkatú heterocyklickú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi po 1 až 4 atómoch uhlíka,

pričom cykloalkylová, cykloalkenylová alebo bicykloalkylová skupina môže byť substituovaná jedným alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi po 1 až 4 atómoch uhlíka, a

keď Ar znamená nesubstituovanú fenylovú skupinu a R₁ znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, R nemôže znamenať etylovú alebo terc.butylovú skupinu, a keď Ar znamená substituovanú fenylovú skupinu alebo prípadne substituovanú alfa- alebo beta-naftylovú skupinu a R₁ znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, R nemôže znamenať terc.butylovú skupinu.

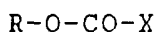
2. Nové deriváty taxánu podľa nároku 1, v ktorých Ar znamená fenylovú skupinu alebo alfa- alebo beta-naftylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahrňujúcej atómy halogénu, (ako atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu a atóm jódu),

alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, alkinylovú skupinu, arylovú skupinu, arylalkylovú skupinu, alkoxy-skupinu, alkyltio-skupinu, aryloxy-skupinu, aryltio-skupinu, hydroxy-skupinu, hydroxyalkylovú skupinu, merkapto-skupinu, formylovú skupinu, acylovú skupinu, acylamino-skupinu, aroylamino-skupinu, alkoxykarbonylamino-skupinu, amino-skupinu, alkylamino-skupinu, dialkylamino-skupinu, karboxylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, dialkylkarbamoylovú skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu a trifluórmetylovú skupinu, pričom alkylové skupiny a alkylové zvyšky ostatných skupín obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylové skupiny a alkinylové skupiny obsahujú 3 až 8 atómov uhlíka a arylovými skupinami sú fenylová skupina alebo alfa- alebo beta-naftylová skupina.

3. Nové deriváty taxánu podľa nároku 1, v ktorých Ar znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo odlišnými substituentmi zvolenými z množiny zahrňujúcej atómy halogénu, alkylovú skupinu, alkoxy-skupinu, amino-skupinu, alkylamino-skupinu, dialkylamino-skupinu, acylamino-skupinu, alkoxykarbonylamino-skupinu, a trifluórmetylovú skupinu.

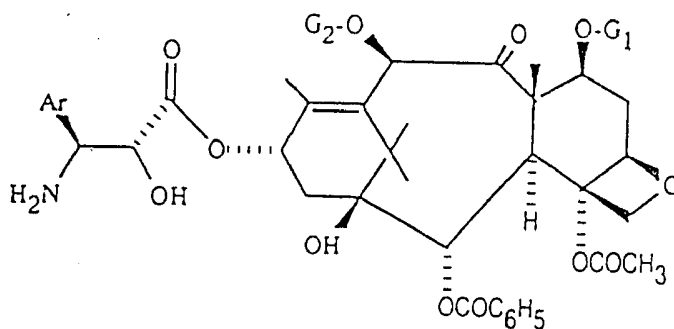
4. Nové deriváty taxánu podľa nároku 1, v ktorých Ar znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom chlóru alebo atómom fluóru alebo alkylovou skupinou, napríklad metylovou skupinou, alkoxy-skupinou, napríklad metoxy-skupinou, dialkylamino-skupinou, napríklad dimetylamino-skupinou, acylamino-skupinou, napríklad acetylamino-skupinou, alebo alkoxykarbonylamino-skupinou, napríklad terc.butoxykarbonylamino-skupinou.

5. Spôsob prípravy nových derivátov taxánu podľa niektorého z nárokov 1 až 4, v y z n a č e n ý t ý m , že sa uvedie do reakcie derivát všeobecného vzorca II

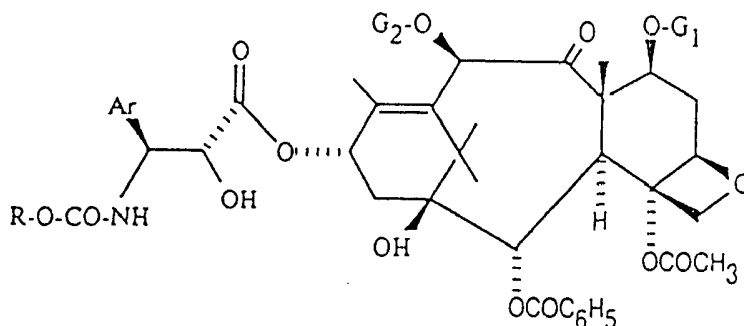


(II)

v ktorom R má význam uvedený v nároku 1 a X znamená atóm halogénu, napríklad atóm fluóru alebo atóm chlóru, alebo skupinu -O-R, -O-CO-OR alebo -O-Ph, kde Ph znamená fenylovú skupinu substituovanú elektrofilnou skupinou, alebo 1,2,2,2-tetrachlóretoxy-skupinu, s derivátom baccatinu III alebo 10-deacetylbaccatinu III všeobecného vzorca



v ktorom Ar má význam uvedený v niektorom z nárokov 1 až 4, G₁ znamená ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, ako 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo trialkylsilylovú skupinu, dialkylarylsilylovú skupinu, alkyldiarylsilylovú skupinu alebo triarylsilylovú skupinu, v ktorých každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka a každý arylový zvyšok výhodne znamená fenylovú skupinu, a G₂ znamená acetylovú skupinu alebo ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, ako 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu, za vzniku produktu všeobecného vzorca



v ktorom Ar, R, G₁ a G₂ majú vyššie uvedené významy, následne sa skupiny G₁ a G₂ nahradia atómami vodíka.

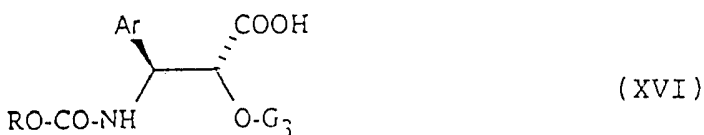
6. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č e n ý t ý m , že sa reakcia reaktívneho derivátu všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená atóm halogénu alebo skupinu -O-R alebo -O-CO-OR, s derivátom baccatinu III alebo 10-deacetylbaaccatinu III všeobecného vzorca III uskutočňuje v organickom rozpúšťadle, akým je ester ako etylacetát, v prítomnosti minerálnej alebo organickej zásady, akou je hydrogénuhličitan sodný, pri teplote 0 až 50 °C, výhodne pri teplote blízkej 20 °C.

7. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č e n ý t ý m , že sa reakcia reaktívneho derivátu všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená skupinu -O-Ph, uskutočňuje v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahrňujúcej étery, nitrily, amidy a halogénované alifatické uhľovodíky pri teplote 50 až 100 °C.

8. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č e n ý t ý m , že sa reakcia reaktívneho derivátu všeobecného vzorca II, v ktorom X znamená 1,2,2,2-tertrachlóretoxy-skupinu, uskutočňuje v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahrňujúcej étery, nitrily, amidy a aromatické amíny pri teplote blízkej 0 °C.

9. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č e n ý t ý m , že nahradenie ochranných skupín G₁ a G₂ produktu všeobecného vzorca IV atómami vodíka sa uskutočňuje pôsobením zinku v kyseline octovej pri teplote 30 až 60 °C alebo minerálnou alebo organickou kyselinou, akou je kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová, v roztoku v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka v prítomnosti zinku v prípade, že G₁ alebo/a G₂ znamenajú 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu, alebo v kyslom prostredí v prípade, že G₁ alebo/a G₂ znamenajú silylovanú skupinu.

10. Spôsob prípravy nového derivátu taxánu podľa niektorého z nárokov 1 až 4, v y z n a č e n ý t ý m , že sa uvedie do reakcie kyselina všeobecného vzorca XVI



v ktorom Ar má význam uvedený v niektorom z nárokov 1 až 4, R má význam uvedený v nároku 1 a G_3 znamená ochrannú skupinu hydroxy-funkcie, akou je metoxymetylová skupina, 1-etoxyetylová skupina, benzyloxymetylová skupina, (beta-trimetylsilyletoxy)metylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, 2,2,2-trichlóretoxymetylová skupina alebo 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová skupina, prípadne vo forme anhydridu, s derivátom taxánu všeobecného vzorca VII, následne sa nahradia ochranné skupiny G_1 , G_2 a G_3 atómami vodíka.

11. Spôsob podľa nároku 10, v y z n a č e n ý t ý m , že sa esterifikácia uskutočňuje prítomnosti kondenzačného činidla, akým je karbodiimid ako dicyklohexylkarbodiimid alebo reaktívny karbonát ako 2-pyridylkarbonát, a aktivačného činidla, akým je aminopyridín ako 4-dimethylaminopyridín alebo 4-pyrrolidínpyridín, a v organickom rozpúšťadle, akým je aromatický uhľovodík, napríklad (benzén, toluén, xylény, etylbenzén, izopropylbenzén a chlórbenzén), éter, napríklad tetrahydrofuran, nitril, napríklad acetonitril, ester, napríklad etylacetát, pri teplote 0 až 90 °C.

12. Spôsob podľa nároku 10, v y z n a č e n ý t ý m , že sa nahradenie ochranných skupín G_1 , G_2 a G_3 atómami vodíka uskutočňuje pôsobením zinku v prítomnosti kyseliny octovej pri teplote 30 až 60 °C alebo minerálnou alebo organickou kyselinou, akou je kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová, v roztoku v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka v prítomnosti zinku v prípade, že jedna z ochranných skupín znamená 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu, alebo v kyslom prostredí v prípade, že jedna z ochranných skupín znamená silylovú skupinu.

13. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č e n á t ý m , že obsahuje dostatočné množstvo aspoň jedného derivátu podľa niektorého z nárokov 1 až 4 v čistom stave alebo v kombinácii s jedným alebo niekoľkými farmaceuticky prijateľnými produktami, ktoré sú inertné alebo fyziologicky aktívne.