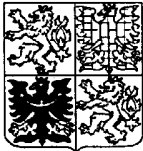


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287 430

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 3109
(22) Přihlášeno: 01.04.1996
(30) Právo přednosti:
03.04.1995 FR 1995/9503868
(40) Zveřejněno: 14.01.1998
(Věstník č. 1/1998)
(47) Uděleno: 21.09.2000
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15.11.2000
(Věstník č. 11/2000)
(86) PCT číslo: PCT/FR96/00487
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/31493

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 D 305/14
C 07 D 405/12
C 07 D 409/12
A 61 K 31/335
A 61 P 35/00

(73) Majitel patentu:

RHONE-POULENC RORER S. A., Antony, FR;

(72) Původce vynálezu:

Bouchard Hervé, Ivry-sur-Seine, FR;
Bourzat Jean-Dominique, Vincennes, FR;
Commercon Alain, Vitry-sur-Seine, FR;

(74) Zástupce:

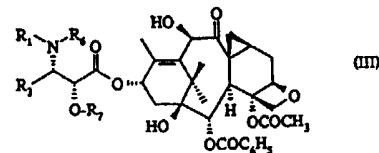
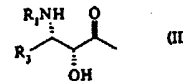
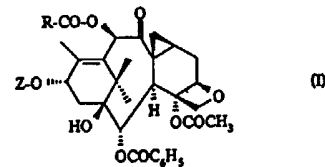
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

**Taxoidy, způsob jejich přípravy a
farmaceutická kompozice tyto taxoidy
obsahující**

(57) Anotace:

Taxoidy obecného vzorce I, ve kterém R znamená alkyl substituovaný chlorem, alkyloxykarbonyl, alkenyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, fenyln nebo heterocyklickou skupinu, Z znamená vodík nebo skupinu obecného vzorce II, kde R₁ znamená benzoyl nebo R₂-O-CO-, kde R₂ znamená alkyl, a R₃ znamená fenyln. Tyto taxoidy se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce III, ve které R₆ znamená vodík a R₇ znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce nebo R₆ a R₇ společně znamenají heterocyklickou skupinu, se sloučeninou R-CO-OH. Látky mají protinádorovou účinnost. Je popsána i farmaceutická kompozice obsahující uvedené taxoidy.



CZ 287430 B6



CZ 287430B6
Batch : NOV2000

Taxoidy, způsob jejich přípravy a farmaceutická kompozice tyto taxoidy obsahujícíOblast techniky

5

Vynález se týká nových taxoidů, způsobu jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto taxoidy obsahující.

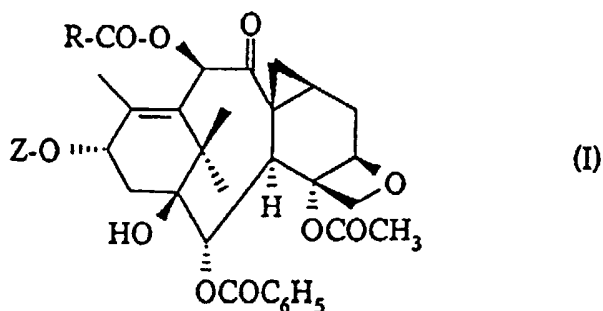
10 Dosavadní stav techniky

Sloučeniny, které jsou svou chemickou strukturou nejbližší taxoidům podle vynálezu, jsou popsány v patentových dokumentech FR-A-2 698 871 a US-A-5 254 580.

15

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou taxoidy obecného vzorce I



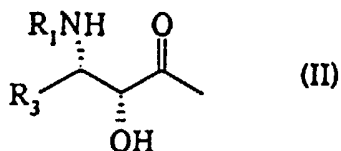
20

ve kterém

R znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů a substituovanou atomem chloru, alkyloxykarbonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu obsahující 2 až 8 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu nebo 5- nebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinu obsahující jako heteroatom atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku, a

30

Z znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce II



35

ve kterém

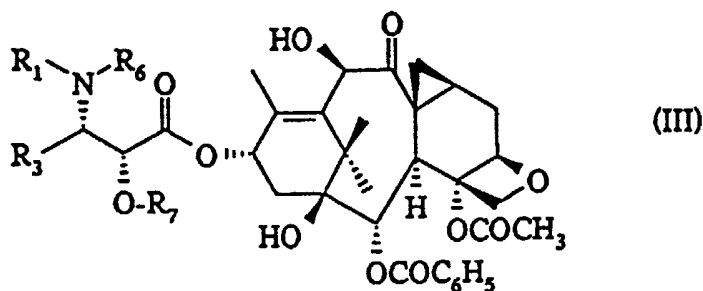
R₁ znamená benzoylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce R₂-O-CO-, ve kterém

40 R₂ alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů,

R_3 znamená fenylovou skupinu.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou taxoidy obecného vzorce I, ve kterém Z znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce II, ve kterém R_1 znamená benzoylovou skupinu nebo skupinu $R_2-O-CO-$, ve které R_2 znamená terc.butylovou skupinu, a R_3 znamená fenylovou skupinu.

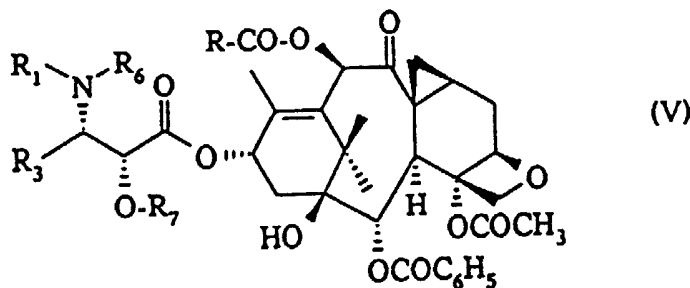
Předmětem vynálezu je dále způsob přípravy taxoidů obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce III



ve kterém R_1 a R_3 mají významy uvedené v nároku 1 a buď R_6 znamená atom vodíku a R_7 znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce, nebo R_6 a R_7 společně tvoří 5- nebo 6-člennou nasycenou heterocyklickou skupinu, esterifikuje kyselinou obecného vzorce IV



ve kterém R má význam uvedený v nároku 1, nebo derivátem této kyseliny, kterým je halogenid, symetrický anhydrid nebo směsný anhydrid s C_1-C_4 -alifatickou kyselinou nebo s C_6-C_{10} -aromatickou kyselinou, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



ve kterém R_1 a R_3 mají významy uvedené v nároku 1 a R_6 a R_7 mají výše uvedené významy, načež se ochranné skupiny R_7 nebo R_6 a R_7 nahradí atomy vodíku.

Esterifikace kyselinou obecného vzorce IV se provede v přítomnosti kondenzačního činidla, kterým je karbodiimid a aktivačního činidla, kterým jsou aminopyridiny, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě -10 až 90 °C.

Esterifikace kyselinou obecného vzorce IV ve formě symetrického anhydridu se provede v přítomnosti aktivačního činidla, kterým jsou aminopyridiny, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě 0 až 90 °C.

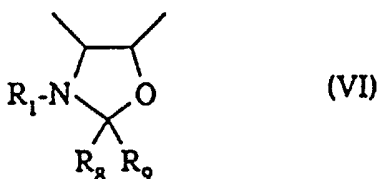
5 Esterifikace kyselinou obecného vzorce IV ve formě halogenidu nebo směsného anhydridu s C₁–C₄-alifatickou kyselinou nebo s C₆–C₁₀-aromatickou kyselinou, případně připraveného in situ, se provede v přítomnosti báze, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě 0 až 80 °C.

Nahrazení ochranných skupin R₆ nebo/a R₇ a R₇ atomy vodíku se provede podle jejich povahy tak, že

10 1) když R₆ znamená atom vodíku a R₇ znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce, nahradí se ochranné skupiny atomy vodíku působením minerální nebo organické kyseliny, použité samostatně nebo ve vzájemných směsích, v rozpouštědle zvoleném z množiny zahrnující alkoholy, ethery, estery, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky, aromatické uhlovodíky a nitrily, při teplotě –10 až 60 °C,

15

2) když R₆ a R₇ tvoří společně oxazolidinový kruh obecného vzorce VI

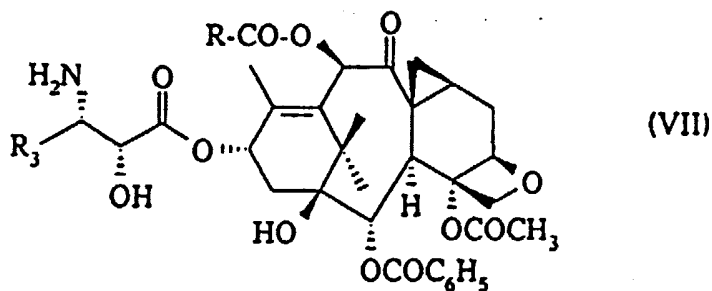


20 ve kterém R₁ má výše uvedený význam a R₈ a R₉, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, aralkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a arylový zbytek znamená fenylovou skupinu případně substituovanou alespoň jednou alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo arylovou skupinu tvořenou fenylovou skupinou případně substituovanou alespoň jednou alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo také R₈ znamená alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy trihalogenmethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou trihalogenmethylovou skupinou a R₉ znamená atom vodíku nebo také R₈ a R₉ tvoří společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, 4- až 7-člennou cyklickou skupinu, nahradí se ochranná skupina tvořená R₆ a R₇ atomy vodíku v závislosti na významech R₁, R₈ a R₉ tak, že

30

a) když R₁ znamená terc.butoxykarbonylovou skupinu, R₈ a R₉, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, aralkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a arylový zbytek znamená fenylovou skupinu případně substituovanou alespoň jednou alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo arylovou skupinu tvořenou fenylovou skupinou případně substituovanou alespoň jednou alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo také R znamená trihalogenmethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou trihalogenmethylovou skupinou a R₉ znamená atom vodíku, nebo také R₈ a R₉ společně tvoří 4- až 7-člennou cyklickou skupinu, působí se na ester obecného vzorce V minerální nebo organickou kyselinou, případně v organickém rozpouštědle, kterým je alkohol, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII

40



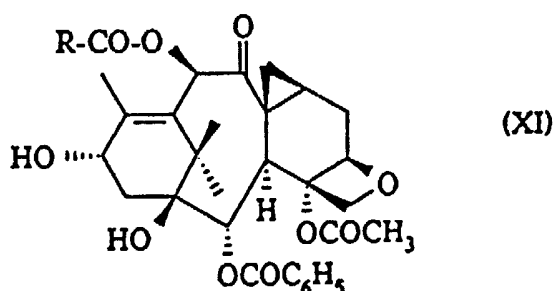
ve kterém R_3 má výše uvedený význam, která se acyluje benzoylchloridem, ve kterém je
 5 fenylové jádro případně substituované, thenoylchloridem, furoylchloridem nebo sloučeninou
 obecného vzorce VIII



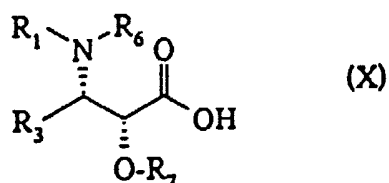
ve kterém R_2 má výše uvedený význam a X znamená atom halogenu nebo zbytek $-O-R_2$ nebo
 10 $-O-CO-R_2$, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu obecného
 vzorce II,

b) když R_1 znamená případně substituovanou benzoylovou skupinu, thenoylovou skupinu nebo
 15 furoylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $R_2-O-CO-$, ve kterém R_2 má výše uvedený
 význam, R_8 znamená atom vodíku nebo alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo
 fenylovou skupinu substituovanou alespoň jednou alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové
 atomy a R_9 znamená atom vodíku, nahradí se ochranná skupina tvořená R_6 a R_7 atomy vodíku
 20 v přítomnosti minerální kyseliny, kterou je kyselina chlorovodíková nebo kyselina fluoro-
 vodíková, nebo organické kyseliny, kterou je kyselina octová, přičemž tyto kyseliny jsou použity
 ve stechiometrickém nebo katalytickém množství samostatně nebo ve vzájemných směsích,
 v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující alkoholy, ethery, estery, alifatické
 uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě -10 až
 60 °C.

25 Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém
 Z znamená skupinu obecného vzorce II, jehož podstata spočívá v tom, že se esterifikuje derivát
 baccatinu III obecného vzorce XI



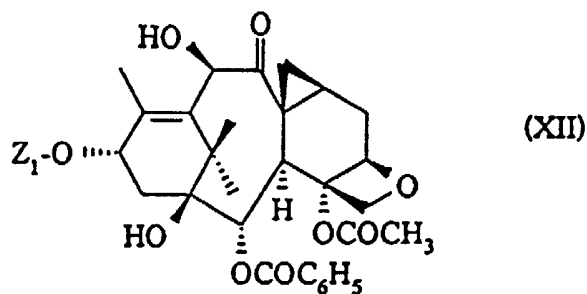
30 ve kterém R má výše uvedený význam, kyselinou obecného vzorce X



ve kterém R_1 , R_3 , R_6 a R_7 mají výše uvedené významy, nebo derivátem této kyseliny, kterým je halogenid, symetrický anhydrid nebo směsný anhydrid s C_1 – C_4 –alifatickou kyselinou nebo s C_6 – C_{10} –aromatickou kyselinou, načež se nahradí ochranné skupiny R_7 nebo R_6 a R_7 atomy vodíku.

5 Při tomto způsobu se esterifikace kyselinou obecného vzorce IV provede v přítomnosti kondenzačního činidla, kterým je karbodiimid a aktivačního činidla, kterým jsou aminopyridiny, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě
10 –10 až 90 °C; esterifikace kyselinou obecného vzorce IV ve formě symetrického anhydridu se provede v přítomnosti aktivačního činidla, kterým jsou aminopyridiny, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě 0 až 90 °C; esterifikace
15 kyselinou obecného vzorce IV ve formě halogenidu nebo směsného anhydridu s C_1 – C_4 –alifatickou kyselinou nebo s C_6 – C_{10} –aromatickou kyselinou, případně připraveného in situ, se provede v přítomnosti báze, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě 0 až 80 °C. Nahrazení ochranných skupin R_7 nebo R_6 a R_7 atomy vodíku se provede výše uvedeným způsobem.

20 Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy taxoidů obecného vzorce I, ve kterém Z znamená atom vodíku, jehož podstata spočívá v tom, že se esterifikuje sloučenina obecného vzorce XII



25 ve kterém Z_1 znamená ochrannou skupinu hydroxy–funkce, kyselinou obecného vzorce IV



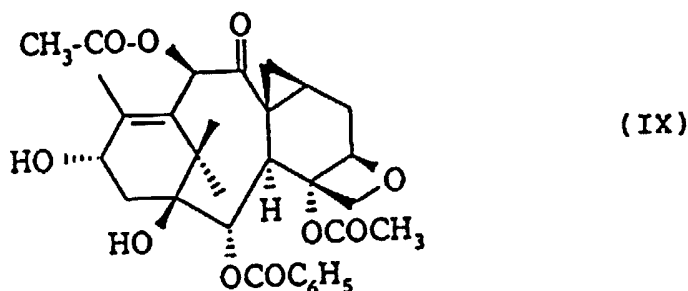
30 ve kterém R má výše uvedený význam, nebo derivátem této kyseliny, kterým je halogenid nebo symetrický anhydrid nebo směsný anhydrid s C_1 – C_4 –alifatickou kyselinou nebo s C_6 – C_{10} –aromatickou kyselinou, přičemž esterifikace kyselinou obecného vzorce IV se provede v přítomnosti kondenzačního činidla, kterým je karbodiimid a aktivačního činidla, kterým jsou aminopyridiny, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery,
35 ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě –10 až 90 °C; esterifikace kyselinou obecného vzorce IV ve formě symetrického anhydridu se provede v přítomnosti aktivačního činidla, kterým jsou aminopyridiny, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony,
40 nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě 0 až 90 °C; a esterifikace kyselinou obecného vzorce IV ve formě halogenidu nebo směsného anhydridu s C_1 – C_4 –alifatickou kyselinou nebo s C_6 – C_{10} –aromatickou kyselinou, případně připraveného in situ, se provede v přítomnosti báze, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě 0 až 80 °C, načež se ochranná skupina
45 Z_1 nahradí atomem vodíku.

Předmětem vynálezu je konečně farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje alespoň jeden taxoid obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II, v kombinaci s alespoň jednou inertní farmaceutickou pomocnou látkou.

- 5 Sloučeniny obecného vzorce III mohou být získány za reakčních podmínek popsanych v mezinárodní přihlášce PCT WO94/13654.

Sloučeniny obecného vzorce III mohou být také získány esterifikací derivátu baccatinu III obecného vzorce IX

10



- 15 za použití kyseliny obecného vzorce X, ve kterém R_1 , R_3 , R_6 a R_7 mají výše uvedené významy nebo derivátu této kyseliny a následným nahrazením acetoxy-skupiny v poloze 10 hydroxy-skupinou. Tato esterifikace se provádí za podmínek, které jsou analogické s podmínkami, které byly popsány výše pro esterifikaci sloučeniny obecného vzorce III za použití kyseliny obecného vzorce IV. Nahrazení acetoxy-skupiny v poloze 10 hydroxy-skupinou se obecně provádí za použití jodidu zinečnatého.

- 20 Sloučenina obecného vzorce IX může být získána za podmínek popsanych v mezinárodní přihlášce PCT WO94/13654 působením halogenidu alkalického kovu (jodid sodný, fluorid draselný) nebo azidu alkalického kovu (azid sodný) nebo kvartérní amoniové soli nebo fosforečnanu alkalického kovu na 2alfa-benzoyloxy-4alfa,10beta-diacetoxy-1beta,13alfa-dihydroxy-5-beta,20-epoxy-7beta-trifluormethylsulfonyloxy-9-oxo-11-taxen.

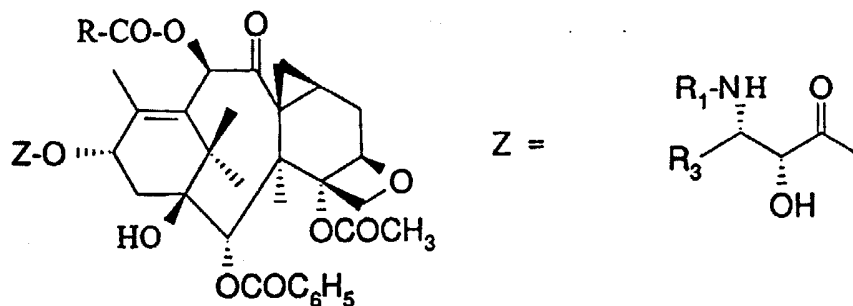
- 25 Sloučenina obecného vzorce XII může být získána za podmínek popsanych v mezinárodní přihlášce PCT WO94/13654.

- 30 Nové taxoidy obecného vzorce I získané způsobem podle vynálezu mohou být čistěny o sobě známými postupy, jakými jsou zejména krystalizace nebo chromatografie.

Taxoidy obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II, mají pozoruhodné biologické vlastnosti.

- 35 Měření biologické aktivity in vitro se provádí na tabulinu extrahovaném z mozku prasete metodou podle M. L. Shelanskiho a kol., Proc.Natl.Acad.Sci., 293, série II, 501-503 (1981). V rámci této studie bylo prokázáno, že sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II, jsou alespoň stejně tak aktivní jako Taxol^R nebo Taxoter^R.

- 40 V následující tabulce jsou uvedeny biologické aktivity některých konkrétních sloučenin podle vynálezu, připravených v dále zařazených příkladech.



Příklad č.	R	R ₁	R ₃	Biologická aktivita
1		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	0,028
2		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	0,056
3		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	0,033
4		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	0,022
5		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	0,015
6		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	0,038
7		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	
8		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	0,096
9		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	0,018
10		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	0,031
11		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	0,03
12		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	0,02
13		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	0,105
14		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	0,015
15		t-BuO-CO	C ₆ H ₅	0,015

5 V rámci testu in vivo bylo prokázáno, že sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II, jsou účinné u myši s naroubovaným melanomem B16 při intraperitoneálních dávkách mezi 1 a 10 mg/kg, přičemž jsou účinné i v případě dalších kapalných nebo pevných nádorů.

10 Nové sloučeniny podle vynálezu mají protinádorové vlastnosti a jsou účinné zejména vůči nádorům, které jsou rezistentní vůči Taxolu^R nebo Taxoteru^R. Takové nádory zahrnují nádory tračnicku, které mají zvýšenou expresi genu mdr 1 (gen globální rezistence vůči účinným látkám).

Globální rezistence vůči účinným látkám je výraz, který se vztahuje k rezistenci nádoru vůči různým účinným látkám majícím různou strukturu a různý mechanismus účinku. O taxoidech je známo, že jsou dobře rozpoznávány experimentální nádory, jakými jsou P388/DOX, což je buněčná řada selektovaná pro její rezistenci vůči doxorubicinu (DOX), který exprimuje uvedený gen *mdr 1*.

V následující části popisu bude vynálezu blíže objasněn pomocí příkladů jeho konkrétního provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

K roztoku 62 mg kyseliny 2-pyridinkarboxylové v 25 cm³ bezvodého anhydridu kyseliny octové, udržovanému pod argonovou atmosférou, se za míchání a při teplotě blízké 20 °C 380 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu, 25 mg 4-dimethylaminopyridinu, 0,5 g molekulárního síta 400 nm a 151 N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Reakční směs se udržuje za míchání po dobu 16 hodin při teplotě blízké 20 °C, načež se přidá 20 mg kyseliny 2-pyridinkarboxylové, 8 mg 4-dimethylaminopyridinu, 100 mg molekulárního síta 400 nm a 50 mg N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a reakční směs se znovu míchá po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom zfiltruje přes skleněnou fritu vyloženou celitem. Skleněná frita se promyje 100 cm³ ethylacetátu, filtráty se sloučí, postupně promyjí 14 cm³ nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a pětkrát vždy 10 cm³ destilované vody, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C.

Takto se získá 175 mg bílého křehkého produktu, který se přečistí chromatograficky na 40 g silikagelu (0,04-0,063 mm obsaženého v koloně o průměru 2 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1 a jímají se frakce o objemu 10 cm³. Frakce obsahující pouze požadovaný produkt se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C.

Takto se získá 297 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-10beta-(2-pyridylkarbonyl)oxy-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

290 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-10beta-(2-pyridylkarbonyl)-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu se rozpustí v 5,7 cm³ 0,1N ethanického roztoku kyseliny chlorovodíkové. Takto získaný roztok se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě blízké 20 °C, načež se zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě blízké 40 °C. Pevný zbytek se rozpustí v 50 cm³ dichlormethanu a získaný roztok se postupně promyje dvakrát vždy 3 cm³ nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a potom třikrát vždy 5 cm³ destilované vody, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C.

Takto se získá 270 mg bílého křehkého produktu, který se přečistí chromatograficky na 30 g silikagelu (0,04-0,063 mm) obsaženého v koloně o průměru 2 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1 a jímají se frakce

o objemu 10 cm³. Frakce obsahující pouze požadovaný produkt se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 20 °C.

5 Takto se získá 189 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-10beta-(2-pyridylkarbonyl)oxy-19-nor-3-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_{20}^D = -24$ (c=0,52, methanol),

10

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum: (300 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty v Hz) 1,28 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1,41 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo 17); 1,44 (mt, 1H: -H v 7); 1,57 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo 17); 1,69 a 2,25 (respektive dd a mt, J = 6 et 5,5, 1H každý: -CH₂- v 19); 1,89 (s, 1H: -OH v 1); 1,92 (s, 3H: -CH₃); 2,11 a 2,50 (respektive d šir. a dt, J = 16 a J = 16 a 4,5 Hz, 1H každý: -CH₂-v 6); 2,25 a 2,39 (2 mt, 1H, každý: -CH₂- ve 14); 2,40 (s, 3H: -COCH₃); 3,29 (mt, 1H: -OH ve 2'); 4,04 a 4,32 (2 d, J = 9,1H každý: -CH₂- ve 20); 4,15 (d, J = 7,5, 1H: -H ve 3); 4,62 (mt, 1H: -H ve 2'); 4,74 (d, J = 4,5, 1H: -H v 5); 5,28 (d šir., J = 10, 1H: -H v 3'); 5,35 (d, J = 10, 1H: -CONH-); 5,61 (d, J = 7,5, 1H: -H v 2); 6,28 (t šir., J = 9,1H: -H v 13); 6,64 (s, 1H: -H v 10); 7,25 a 7,45 (mt, 5H: -C₆H₅ ve 3'); 7,51 [(mt, 3H: -OCOC₆H₅ (-H ve 3 a H v 5) -C₅H₄N (-H v 5)]; 7,60 [(t, J = 7,5, 1H: -OCOC₆H₅ (-H ve 4)]; 7,85 [(dt, J = 8 v 1,5, 1H: -C₅H₄N (-H ve 4)]; 8,11 [(d, J = 8,1H: -C₅H₄N (-H ve 3)]; 8,15 [(d, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H ve 2 a -H v 6)]; 8,80 [(d šir., J = 4,5, 1H: -C₅H₄N (-H v 6)].

25 (2R,4S,5R)-4alfa-Acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylát může být připraven následujícím způsobem:

30 K roztoku 5,5 g (2R,4S,5R)-2alfa-benzoyloxy-4alfa-10beta-diacetoxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve 200 cm³ bezvodého methanolu, udržovanému pod argonovou atmosférou, se za míchání přidá při teplotě blízké 20 °C 20 g molekulárního síta 400 nm v práškové formě a 9,3 g jodidu zinečnatého. Reakční směs se udržuje za míchání po dobu 3 dnů při teplotě blízké 20 °C, načež se k ní přidá 3,72 g jodidu zinečnatého a 4 g molekulárního síta a v míchání se pokračuje ještě po dobu 24 hodin při teplotě blízké 20 °C. Reakční směs se zfiltruje přes skleněnou fritu vyloženou celitem. Skleněná fritka se potom promyje 100 cm³ dichlormethanu a filtráty se sloučí a nalijí do 200 cm³ destilované vody. Dvojfázová směs se míchá po dobu 30 minut, načež se vodná fáze oddělí dekantací a reextrahuje třikrát vždy 200 cm³ dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, promyjí 50 cm³ destilované vody, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C.

45 Takto se získá 5,3 g bílého křehkého produktu, který se přečistí chromatograficky na 160 g silikagelu (0,04-0,063 mm) obsaženého v koloně o průměru 3,8 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1 a jímají se frakce o objemu 100 cm³. Frakce obsahující pouze požadovaný produkt se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C.

50 Takto se získá 3,7 g bílého křehkého produktu, který se přečistí chromatograficky na 175 g silikagelu (0,04-0,063 mm) obsaženého v koloně o průměru 3,8 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99,6:0,4 a jímají se frakce o objemu 50 cm³. Frakce obsahující pouze požadovaný produkt se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C.

Takto se získá 1,78 g (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

- 5 (2R,4S,5R)-2alfa-Benzoyloxy-4beta,10beta-diacetoxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylát může být připraven následujícím způsobem:
- 10 K roztoku 4,01 g kyseliny (2R,4S,5R)-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylové ve 190 cm³ bezvodého ethylacetátu, udržovanému pod argonovou atmosférou, se za míchání přidá při teplotě blízké 20 °C 4,75 g 2alfa-benzoyloxy-4alfa,10beta-diacetoxy-1beta,13alfa-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxenu, 05 g 4-dimethylaminopyridinu a 3,01 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Reakční směs
- 15 se udržuje za míchání po dobu 2 hodin při teplotě blízké 20 °C, načež se zfiltruje přes skleněnou fritu vyloženou celitem. Skleněná frita se potom promyje dvakrát vždy 50 cm³ ethylacetátu a filtráty se sloučí, promyjí pětkrát vždy 50 cm³ destilované vody, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C.
- 20 Takto se získá 9,67 g žlutého křehkého produktu, který se vyjme 70 cm³ diisopropyletheru. Získaná suspenze se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě blízké 20 °C, načež se zfiltruje přes skleněnou fritu. Skleněná frita se potom promyje dvakrát vždy 20 cm³ diisopropyletheru a filtráty se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C.
- 25 Takto se získá 8,09 g žlutého křehkého produktu, který se přečistí chromatograficky na 250 g silikagelu (0,063-0,2 mm) obsaženého v koloně o průměru 3,8 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1 a jímají se frakce o objemu 100 cm³. Frakce obsahující pouze požadovaný produkt se sloučí a zahustí za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C.
- 30 Takto se získá 7,23 g (2R,4S,5R)-2alfa-benzoyloxy-4alfa,10beta-diacetoxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,4-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.
- 35 Kyselina (2R,4S,5R)-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylová může být připravena následujícím způsobem:
- 40 Roztok (2R,3S)-methyl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu a 0,25 g pyridinium-p-toluensulfonátu ve 200 cm³ toluenu se zbaví vlhkosti oddestilováním 20 cm³ rozpouštědla. Přidá se 6,34 cm³ dimethylacetalu p-methoxybenzaldehydu, přičemž tento přídavek se provede v průběhu 5 minut a do reakční směsi zahřívané na teplotu varu. V průběhu uvedeného přídavku se oddestiluje 50 cm³ rozpouštědla a potom se oddestiluje ještě 100 cm³ rozpouštědla. Po ochlazení na teplotu blízkou 20 °C se v průběhu 10 minut přidá 80 cm³
- 45 cyklohexanu. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 až 5 °C. Získaná suspenze se zfiltruje přes skleněnou fritu a získaný filtrační koláč se promyje 40 cm³ cyklohexanu a potom vysuší za sníženého tlaku při teplotě blízké 20 °C.
- 50 Takto se ve výtěžku 74 % získá 10,39 g (2R,4S,5R)-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-5-methoxykarbonyl-1,3-oxazolidinu, který má následující charakteristiky:

infračervené spektrum (v tableť s KBr): charakteristické absorpční pásy při: 3100-3000, 2980, 2960, 2930, 2910, 2840, 1740, 1700, 1614, 1514, 1460, 1435, 1390, 1370, 1245, 1175, 1165, 816, 760 a 700 cm⁻¹

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, CDCl₃, teplota: 323°K, chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty v Hz) 1,11 (s, 9H); 3,60 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,58 (d, J = 5,1H); 5,42 (d šir., J = 5,1H); 6,38 (s šir., 1H); 6,92 (d, J = 7,5, 2H); 7,30 a 7,45 (mt, 7H).

5 K roztoku 3,0 produktu získaného v předcházejícím stupni ve 27 cm³ methanolu se přidá 14 cm³ vodného roztoku obsahujícího 0,31 g monohydrátu hydroxidu lithného. Směs se míchá po dobu dvou hodin při teplotě blízké 20 °C. Methanol se odstraní destilací za sníženého tlaku, načež se ke směsi přidá 40 cm³ dichlormethanu. Za intenzivního míchání se směs okyselí přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové až k dosažení hodnoty pH 1. Po dekantaci se vodná fáze dvakrát extrahuje vždy 40 cm³ dichlormethanu. Sloučené organické fáze se vysuší nad síranem sodným. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se ve výtěžku 94,5 % získá 2,88 g kyseliny (2R,4S,5R)-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylové, která má následující charakteristiky:

15 infračervené spektrum (v tableti s KBr): charakteristické absorpční pásy při: 3325–2675, 2980, 2955, 2935, 2845, 1755, 1700, 1615, 1590, 1515, 1460, 1250, 1175, 1030, 835, 765 a 705 cm⁻¹

20 ¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum: (250 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty v Hz) 1,08 (s, 9H); 3,82 (s, 3H); 4,61 (d, J = 5,1H); 5,42 (d šir., J = 5, 1H); 6,38 (s šir., 1H); 6,92 (d, J = 7,5, 2H); 7,30 a 7,45 (mt, 7H).

2alfa-Benzoyloxy-4alfa,10beta-diacetoxy-1beta,13alfa-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen může být připraven následujícím způsobem:

25 K roztoku 3,85 g 2alfa-benzoyloxy-4alfa,10beta-diacetoxy-1beta,13alfa-dihydroxy-5beta,20-epoxy-9-oxy-7beta-trifluormethylsulfonyloxy-11-taxenu ve směsi 75 cm³ acetonitrilu a 7,5 cm³ bezvodého tetrahydrofuranu, udržovanému pod argonovou atmosférou, se za míchání přidá při teplotě blízké 20 °C 1,9 g molekulárního síta 400 nm v práškové formě a 5,8 g chloridu sodného. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě blízké 20 °C, načež se zahřeje až na teplotu varu pod zpětným chladičem (75 °C) a udržuje při této teplotě po dobu 2,5 hodiny. Po ochlazení až na teplotu blízkou 20 °C se reakční směs zfiltruje přes skleněnou fritu. Skleněná fritu se potom promyje třikrát vždy 80 cm³ dichlormethanu, načež se filtráty sloučí, postupně promyjí 25 cm³ nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát vždy 25 cm³ destilované vody, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C.

40 Takto se získá 3,5 g bílého křehkého produktu, který se přečistí chromatograficky na 140 g silikagelu (0,063–0,2 mm) obsaženého v koloně o průměru 3,5 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1 a jímají se frakce o objemu 50 cm³. Frakce obsahující pouze požadovaný produkt se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C.

45 Takto se získá 2,7 g 2alfa-benzoyloxy-4alfa,10beta-diacetoxy-1beta,13alfa-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxenu ve formě bílého křehkého produktu.

2alfa-Benzoyloxy-4alfa,10beta-diacetoxy-1beta,13alfa-dihydroxy-5beta,20-epoxy-9-oxo-7beta-trifluormethylsulfonyl-oxy-11-taxen může být připraven následujícím způsobem:

50 K roztoku 0,59 g 2alfa-benzoyloxy-4alfa,10beta-diacetoxy-5beta,20-epoxy-9-oxo-1beta,7beta,13alfa-trihydroxy-11-taxenu (baccatin III) v 50 cm³ dichlormethanu, udržovanému pod argonovou atmosférou, se za míchání přidá při teplotě blízké 20 °C 0,32 cm³ bezvodého pyridinu a potom ještě po kapkách a při teplotě blízké 20 °C 0,25 cm³ anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové. Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem (40 °C) po dobu tří hodin, načež se k ní přidá 0,08 cm³ anhydridu kyseliny trifluormethan-

sulfonové a v zahřívání na teplotu varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě po dobu jedné hodiny. Po ochlazení na teplotu blízkou 20 °C se reakční směs nalije do směsi 50 cm³ dichlormethanu a 20 cm³ destilované vody. Organická fáze se oddělí dekantací, postupně promyje 10 cm³ 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a dvakrát 10 cm³ destilované vody, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje, zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C.

Takto se získá 0,75 g bílého křehkého produktu, který se přečistí chromatograficky na 60 g silikagelu (0,063–0,2 mm) obsaženého v koloně o průměru 2,5 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 98,5:1,5 a jímají se frakce o objemu 20 cm³. Frakce obsahující pouze požadovaný produkt se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C.

Získá se 0,675 g 2alfa-benzoyloxy-4alfa,10beta-diacetoxy-1beta,13alfa-dihydroxy-5beta,20-epoxy-9-oxo-7beta-trifluormethylsulfonyloxy-11-taxenu ve formě bílého křehkého produktu.

2alfa-Benzoyloxy-4alfa,10beta-diacetoxy-5beta,20-epoxy-9-oxo-1beta,7beta,13alfa-trihydroxy-11-taxen (baccatin III) může být připraven následujícím způsobem:

K roztoku 293,9 g 10-desacetylbaaccatinu III v 2,7 l pyridinu se v průběhu jedné hodiny a dvaceti minut přidá 182 g triethylsilylchloridu. Získaný roztok se míchá po dobu 40 hodin při teplotě 5 °C. Potom se přidá 360 g anhydridu kyseliny octové, přičemž se udržuje teplota reakční směsi 5 °C. Získaná suspenze se míchá po dobu 48 hodin při teplotě 20 °C, načež se nalije do 40 litrů ledové vody. Vyloučená sraženina se oddělí filtrací a potom promyje osmkrát vždy 2 litry vody a nakonec se rozpustí ve 3 litrech ethylacetátu. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým. Po filtraci a zahuštění k suchu se získaný produkt ponechá vykristalizovat z diisopropyletheru.

Takto se získá ve výtěžku 77 % 7-triethylsilylbaaccatin II, který má následující charakteristiky:

teplota tání: 254 °C,

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm) 0,58 (mt, 6H: CH₂ ethylu); 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 9H: CH₃ ethylu); 1,02 (s, 3H: CH₃); 1,18 (s, 3H: CH₃); 1,68 (s, 3H: CH₃); 1,75 (s šir., 1H: OH v 1); 1,87 a 2,53 (2 mt, 1H každý: CH₂ v 6); 2,18 (s, 6H: CH₃ a COCH₃); 2,27 (mt, 2H: CH₂ ve 14); 2,28 (s, 3H: COCH₃); 2,47 (s šir., 1H: OH ve 13); 3,88 (d, J = 7 Hz, 1H: H 3); 4,13 a 4,30 (2d, J = 8,5 Hz, 1H každý: CH₂ ve 20); 4,50 (dd, J = 11 a 7 Hz, 1H: H v 7); 4,81 (mt, 1H: H ve 13); 4,95 (d šir., J = 10 Hz, 1H: H v 5); 5,63 (d, J = 7 Hz, 1H: H 2); 6,46 (s, 1H: H v 10); 7,46 (t, J = 8,5 Hz, 2H: -OCOC₆H₅ H v meta); 7,60 (t, J = 8,5 Hz, 1H: -OCOC₆H₅ H v para); 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H: -OCOC₆H₅ H v ortho).

K roztoku 350 mg 7-triethylsilylbaaccatinu III ve 3 cm³ acetonitrilu a 2,4 cm³ pyridinu se přidá 2,3 g kyseliny trifluorocetové. Směs se míchá po dobu 48 hodin při teplotě 50 °C. Po ochlazení se reakční směs vyjme 50 cm³ methylenchloridu, dvakrát promyje vždy 5 cm³ destilované vody, 10 cm³ 1N kyseliny chlorovodíkové a dvakrát vždy 5 cm³ destilované vody a vysuší nad síranem hořečnatým. Po filtraci a zahuštění k suchu za sníženého tlaku se získá 330 mg produktu, který se přečistí chromatograficky na 30 g silikagelu obsaženého v koloně o průměru 2 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 99:1. Prvních 300 cm³ eluátu se odstraní. Následujících 275 cm³ poskytne po zahuštění k suchu 235 mg baccatinu III ve formě bílého křehkého produktu. Výtěžek tohoto produktu činí 83 %.

Příklad 2

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 270 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a 46 mg kyseliny 2-thiofenkarboxylové a získá se 230 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-10beta-(2-thienylkarbonyl)oxy-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu.

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 225 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-10beta-(2-thienylkarbonyl)oxy-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a získá se 151 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-10beta-(2-thienylkarbonyl)oxy-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_{20}^D = -23$ ($c=0,5$, methanol),

^1H -nukleární magnetickorezonanční spektrum: (300 MHz, CDCl_3 , chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty v Hz) 1,27 (s, 9H: $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,32 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ v 16 nebo v 17); 1,39 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ v 16 nebo 17); 1,43 (mt, 1H: $-\text{H}$ v 7); 1,70 a 2,27 (respektive dd a mt, $J = 6,5$ a 5, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ v 19); 1,89 (s, 1H: $-\text{OH}$ v 1); 1,91 (s, 3H: CH_3); 2,13 a 2,48 (respektive d šir. a dt, $J = 16$ a $J = 16$ a 4,5, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ v 6); 2,25 a 2,39 (respektive dd a nt, $J = 15,5$ a 9, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ v 14); 2,39 (s, 3H: $-\text{COCH}_3$); 3,28 (mt, 1H: $-\text{OH}$ ve 2'); 4,05 a 4,33 (2 d, $J = 9$, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ ve 20); 4,14 (d, $J = 7,5$, 1H: $-\text{H}$ ve 3); 4,62 (mt, 1H: $-\text{H}$ v 2'); 4,75 (d, $J = 4,5$, 1H: $-\text{H}$ v 5); 5,28 (d šir., $J = 10$, 1H: $-\text{H}$ ve 3'); 5,37 (d, $J = 10$, 1H: $-\text{CONH}-$); 5,72 (d, $J = 7,5$, 1H: $-\text{H}$ ve 2); 6,30 (t šir., $J = 9$, 1H: $-\text{H}$ ve 13); 6,52 (s, 1H: $-\text{H}$ v 10); 7,15 [(dd, $J = 5$ a 3,5, 1H: $-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ ($-\text{H}$ ve 4))]; od 7,25 do 7,45 (mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$ ve 3'); 7,51 [(t, $J = 7,5$, 2H: $-\text{OCO}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ ve 3 a H v 5))]; 7,61 [(t, $J = 7,5$, 1H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ ve 4))]; 7,62 [(dd, $J = 5$ a 1,5, 1H: $-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ ($-\text{H}$ v 5))]; 7,88 [(dd, $J = 3,5$ a 1,5, 1H: $-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ ($-\text{H}$ ve 3))]; 8,15 (d, $J = 7,5$, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ ve 2 a H v 6)).

Příklad 3

Postupuje se jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 270 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a 0,038 cm^3 kyseliny cyklopentankarboxylové a získá se 187 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-10beta-cyklopentylkarbonyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 182 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-10beta-cyklopentylkarbonyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a získá se 100 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-10beta-cyklopentylkarbonyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_{20}^D = -40$ ($c=0,5$, methanol),

^1H -nukleární magnetickorezonanční spektrum: (300 MHz, CDCl_3 , chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty v Hz) 1,26 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ v 16 nebo v 17); 1,29 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ v 16 nebo v 17);
 5 1,29 (s, 9H: $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,40 (mt, 1H: $-\text{H}$ v 7); od 1,50 do 1,80 [mt, 4H: $-\text{C}_5\text{H}_9$ ($-\text{CH}_2$ ve 3 a
 $-\text{CH}_2$ ve 4); a 1H $-\text{CH}_2-$ v 19)]; 1,86 (s, 4H: $-\text{CH}_2$ a $-\text{OH}$ v 1); od 1,85 do 2,05 [(mt, 4H: $-\text{C}_5\text{H}_9$
 $-\text{CH}_2$ v 2 a $-\text{CH}_2$ v 5)]; 2,11 a 2,47 (respektive d šir. a dt, $J = 16$ a $J = 16$ a 4,5, 1H každý: $-\text{CH}_2-$
 v 6); 2,22 a 2,38 (respektive dd a mt, $J = 15,5$ a 9, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ ve 14); 2,25 (mt, 1H: $-\text{CH}_2-$
 v 19); 2,39 (s, 3H: $-\text{COCH}_3$); 2,90 (mt, 1H: $-\text{C}_5\text{H}_9$ ($-\text{CH}<$ v 1)); 3,26 (mt, 1H: $-\text{OH}$ ve 2'); 4,03
 10 a 4,31 (2 d, $J = 9$, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ ve 20); 4,11 (d, $J = 7,5$, 1H: $-\text{H}$ ve 3); 4,62 (mt, 1H: $-\text{H}$ ve
 2'); 4,74 (d, $J = 4,5$, 1H: $-\text{H}$ v 5); 5,28 (d šir., $J = 10$, 1H: $-\text{H}$ ve 3'); 5,35 (d, $J = 10$, 1H:
 $-\text{CONH}-$); 5,68 (d, $J = 7,5$, 1H: $-\text{H}$ ve 2); 6,27 (t šir., $J = 9$, 1H: $-\text{H}$ ve 13); 6,32 (s, 1H: $-\text{H}$ v 10);
 od 7,25 do 7,45 (mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$ ve 3'); 7,51 [(t, $J = 7,5$, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ ve 3 a H v 5)]; 7,60
 15 [(t, $J = 7,5$, 1H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ (H ve 4)]; 8,15 (d, $J = 7,5$, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ ve 2 a H v 6)].

Příklad 4

Postupuje se jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 270 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-
 20 2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-
 nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-
 5-karboxylátu a 0,028 cm^3 kyseliny cyklopropankarboxylové a získá se 110 mg (2R,4S,5R)-
 4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-10beta-cyklopropylkarbonyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-
 25 hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-
 (4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází ze 110 mg (2R,4S,5R)-4alfa-
 acetoxy-2alfa-benzoyloxy-10-beta-cyklopropylkarbonyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-
 30 7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-
 methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a získá se 62 g (2R,3S)-4alfa-acetoxy-
 2alfa-benzoyloxy-10beta-cyklopropylkarbonyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-
 7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-
 hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakte-
 35 ristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_{20}^D = -35$ ($c=0,5$, methanol),

^1H -nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, chemické posuny delta v ppm,
 kopulační konstanty v Hz) $-\text{C}_3\text{H}_5$ ($-\text{CH}_2-$ ve 2 a $-\text{CH}_2-$ ve 3); 1,27 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ v 16 nebo 17);
 40 1,30 (s, 12H: $-\text{CH}_3$ v 16 nebo v 17 a $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,38 (mt, 1H: $-\text{H}$ v 7); 1,67 a 2,26 (respektive dd
 a nt, $J = 6,5$ a 5, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ v 19); 1,74 (mt, 1H: $-\text{C}_3\text{H}_5$ ($-\text{CH}<$ v 1)); 1,86 (s, 4H: $-\text{OH}$ v 1
 a $-\text{CH}_3$); 2,12 a 2,44 (respektive d šir. a dt, $J = 16$ v $J = 16$ v 4,5, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ v 6); 2,25
 a 2,38 (respektive dd a mt, $J = 16$ v 9, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ ve 14); 2,38 (s, 3H: $-\text{COCH}_3$); 3,27 (mt,
 1H: $-\text{OH}$ ve 2'); 4,03 a 4,32 (2 d, $J = 9$, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ ve 20); 4,10 (d, $J = 7,5$, 1H: $-\text{H}$ ve 3);
 45 4,62 (mt, 1H: $-\text{H}$ ve 2'); 4,72 (d, $J = 4,5$, 1H: $-\text{H}$ v 5); 5,29 (d šir., $J = 10$, 1H: $-\text{H}$ ve 3'); 5,36 (d,
 $J = 10$, 1H: $-\text{CONH}-$); 5,67 (d, $J = 7,5$, 1H: $-\text{H}$ ve 2); 6,28 (t šir., $J = 9$, 1H: $-\text{H}$ ve 13); 6,34 (s,
 1H: $-\text{H}$ v 10); od 7,25 do 7,45 (mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$ ve 3'); 7,51 [(t, $J = 7,5$, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ ve 3
 a H v 5)]; 7,61 [(t, $J = 7,5$, 1H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ ve 4)]; 8,15 (d, $J = 7,5$, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ ve 2
 a H v 6)].

Příklad 5

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 280 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a 415 mg kyseliny 2-furankarboxylové a získá se 201 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-10beta-(2-furylkarbonyl)oxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází ze 197 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-10beta-(2-furylkarbonyl)oxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a získá se 137 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-10beta-(2-furylkarbonyl)oxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -19$ (c=0,5, methanol)

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty v Hz) 1,28 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1,32 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo v 17); 1,38 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo v 17); 1,43 (mt, 1H: -H v 7); 1,70 a 2,28 (respektive dd a mt, J = 7 a 5, 1H každý: -CH₂- v 19); 1,89 (s, 1H: -OH v 1); 1,91 (s, 3H: -CH₃); 2,12 a 2,49 (respektive d šir. a d, J = 16 a J = 16 a 4,5, 1H každý: -CH₂- v 6); 2,27 a 2,40 (respektive dd a mt, J = 16 a 9, 1H každý: -CH₂- ve 14); 2,40 (s, 3H: -COCH₃); 3,26 (mt, 1H: -OH ve 2'); 4,05 a 4,33 (2 d, J = 9, 1H každý: -CH₂- ve 20); 4,10 (d, J = 7,5, 1H: -H 3); 4,63 (mt, 1H: -H ve 2'); 4,72 (d, J = 4,5, 1H: -H v 5); 5,29 (d šir., J = 10, 1H: -H ve 3'); 5,36 (d, J = 10, 1H: -CONH-); 5,71 (d, J = 7,5, 1H: -H ve 2); 6,29 (t šir. J 9, 1H: -H ve 13); 6,53 (s, 1H: -H v 10); 6,56 [(dd, J = 5 a 1,5, 1H: -C₄H₃O (-H ve 4)); 7,26 [(d, J = 4, 1H: -C₄H₃O (-H ve 3)); od 7,25 do 7,45 (mt, 5H: -C₆H₅ ve 3'); 7,51 (t, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H ve 3 a H v 5)); 7,61 (t, J = 7,5, 1H: -OCOC₆H₅ (-H ve 4)); 7,64 (s šir., 1H: -C₄H₃O (-H v 5)); 8,15 (d, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H ve 2 a H v 6)).

Příklad 6

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 280 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a 45 mg kyseliny benzoové a získá se 190 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa,10beta-dibenzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází ze 190 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2a,10beta-dibenzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a získá se 120 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-2alfa,10beta-dibenzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -28$ (c=0,5, methanol),

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty v Hz) 1,29 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1,34 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo v 7); 1,42 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo v 17); 1,42 (mt, 1H: -H v 7); 1,69 a 2,27 (respektive dd a mt, J = 7 a 5, 1H každý: -CH₂- v 19); 1,91 (s, 1H: -OH v 1); 1,92 (s, 3H: -CH₃); 2,13 a 2,50 (respektive d šir. a dt, J = 16 a J = 16 a 4,5, 1H každý: -CH₂- v 6); 2,26 a 2,41 (respektive dd a mt, J = 16 a 9, 1H každý: -CH₂- ve 14); 2,41 (s, 3H: -COCH₃); 3,26 (mt, 1H: -OH ve 2'); 4,07 a 4,34 (2 d, J = 9, 1H každý: -CH₂- ve 20); 4,18 (d, J = 7,5, 1H: -H ve 3); 4,63 (mt, 1H: -H ve 2'); 4,75 (d, J = 4,5, 1H: -H v 5); 5,29 (d šir., J = 10, 1H: -H ve 3'); 5,37 (d, J = 10, 1H: -CONH-); 5,73 (d, J = 7,5, 1H: -H ve 2); 6,29 (t šir., J = 9, 1H: -H ve 13); 6,60 (s, 1H: -H v 10); od 7,25 do 7,45 (mt, 5H: -C₆H₅ ve 3'); 7,49 a 7,51 [(2 t, J = 7,5, 2H každý: -OCOC₆H₅ (-H ve 3 a H v 5)]; od 7,55 do 7,65 [(mt, 2H: -OCOC₆H₅ (-H ve 4)]; 8,09 a 8,17 [(2 d, J = 7,5, 2H každý -OCOC₆H₅ (-H ve 2 a H v 6)].

15 Příklad 7

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 300 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a 0,686 cm³ anhydridu kyseliny 3-methyl-2-propenové a získá se 237 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-10beta-(3-methyl-2-propenoyl)-oxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 270 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyl-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-10beta-(3-methyl-2-propenoyl)oxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a získá se 192 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-10beta-(3-methyl-2-propenoyl)-oxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

35 optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -34$ (c=0,5, methanol),

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty v Hz) 1,27 (s, 12H: -C(CH₃)₃ a -CH₃ v 16 nebo a 17); 1,30 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo v 17); 1,39 (mt, 1H: -H v 7); 1,67 a 2,26 (respektive dd a mt, J = 6,5 a 5,5, 1H každý: -CH₂ v 19); 1,86 (s, 4H: -OH v 1 a -CH₃); 1,93 (dd, J = 7,5 a 1,5, 3H: -CH₃); 2,11 a 2,47 (respektive d šir. a dt, J = 16 v J = 16 v 4,5, 1H každý: -CH₂- v 6); 2,23 a 2,39 (respektive dd a mt, J = 16 a 9, 1H každý: -CH₂- ve 14); 2,38 (s, 3H: -COCH₃); 3,25 (mt, 1H: -OH ve 2'); 4,04 a 4,30 (2 d, J = 9, 1H každý: -CH₂- ve 20); 4,12 (d, J = 7,5, 1H: -H ve 3); 4,62 (mt, 1H: -H ve 2'); 4,73 (d, J = 4,5, 1H: -H v 5); 5,29 (d šir., J = 10, 1H: -H ve 3'); 5,36 (d, J = 10, 1H: -CONH-); 5,68 (d, J = 7,5, 1H: -H ve 2); 5,98 [(dd, J = 16 a 1,5, 1H: -OCOCH=CH-CH₃)]; 6,27 (t šir., J = 9, 1H: -H ve 13); 6,40 (s, 1H: -H v 10); 7,07 [(dt, J = 16 v 7,5, 1H: -OCOCH=CH-CH₃)]; od 7,25 do 7,50 (mt, 5H: -C₆H₅ ve 3'); 7,51 [(t, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H ve 3 a H v 5)]; 7,61 [(t, J = 7,5, 1H: -OCOC₆H₅ (-H ve 4)]; 8,15 [(d, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H ve 2 a H v 6)].

Příklad 8

Postupuje se jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 220 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a 28 mg kyseliny chloroctové a získá se 100 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-10beta-chloracetoxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 155 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-10beta-chloracetoxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a získá se 64 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-10beta-chloracetoxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -39$ ($c=0,5$, methanol),

^1H -nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, CDCl_3 , chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty v Hz) 1,27 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ v 16 nebo v 17); 1,29 (s, 12H: $-\text{CH}_3$ v 16 nebo v 17 v $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,39 (mt, 1H: $-\text{H}$ v 7); 1,71 a 2,26 (respektive dd a mt, $J = 7$ et 5,5, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ v 19); 1,87 (s, 4H: $-\text{OH}$ v 1 v $-\text{CH}_3$); 2,12 a 2,47 (respektive d šir. v dt, $J = 16$ v $J = 16$ a 4,5, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ v 6); 2,27 a 2,38 (respektive dd a mt, $J = 16$ a 9, 1H každý $-\text{CH}_2-$ ve 14); 2,40 (s, 3H: $-\text{COCH}_3$); 3,27 (mt, 1H: $-\text{OH}$ ve 2'); 4,03 a 4,32 (2 d, $J = 9$, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ ve 20); 4,07 (d, $J = 7,5$, 1H: $-\text{H}$ ve 3); 4,26 (AB limit., $J = 16$, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 4,62 (mt, 1H: $-\text{H}$ ve 2'); 4,74 (d, $J = 4,5$, 1H: $-\text{H}$ v 5); 5,28 (d šir., $J = 10$ Hz, 1H: $-\text{H}$ ve 3'); 5,35 (d, $J = 10$, 1H: $-\text{CONH}-$); 5,68 (d, $J = 7,5$, 1H: $-\text{H}$ 2); 6,28 (t šir., $J = 9$ Hz, 1H: $-\text{H}$ ve 13); 6,38 (s, 1H: $-\text{H}$ v 10); od 7,25 do 7,45 (mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$ ve 3'); 7,51 [(t, $J = 7,5$, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ ve 3 a H v 5)]; 7,61 [(t, $J = 7,5$, 1H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ ve 4)]; 8,16 (d, $J = 7,5$, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ ve 2 a H v 6)).

Příklad 9

Postupuje se stejně jako v příkladu 7, přičemž se však vychází z 300 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a 52,4 mg kyseliny ethoxykarbonyloctové a získá se 180 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-10beta-ethoxykarbonylacetoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

Postupuje se stejně jako v příkladu 7, přičemž se však vychází ze 190 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-10beta-ethoxykarbonylacetoxy-1-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a získá se 73 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-10beta-ethoxykarbonylacetoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -28$ ($c=0,5$, methanol),

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum: (300 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty v Hz) 1,24 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo v 17); 1,28 (s, 12H: -C(CH₃)₃ a -CH₃ v 16 nebo v 17); 1,32 (t, J = 7,5, 3H: -OCOCH₂COOCH₂CH₃); 1,41 (mt, 1H: -H v 7); 1,72 a 2,22 (respektive dd a mt, J = 6,5 a 5, 1H každý: -CH₂- v 19); 1,89 (s, 4H: -OH v 1 a -CH₃); 2,15 a 2,50 (respektive d šir. v dt, J = 16 a J = 16 a 4,5, 1H každý: -CH₂- v 6); 2,28 a 2,40 (respektive dd a mt, J = 16 a 9, 1H každý: -CH₂- ve 14); 2,42 (s, 3H: -COCH₃); 3,32 (mt, 1H: -OH ve 2'); 3,58 (AB limit., 2H: -OCOCH₂COOCH₂CH₃); 4,08 a 4,35 (2 d, J = 9 Hz, 1H každý: -CH₂- ve 20); 4,10 (d, J = 7,5, 1H: -H ve 3); 4,28 (q, J = 7,5, 2H: -OCOCH₂COOCH₂CH₃); 4,63 (mt, 1H: -H ve 2'); 4,75 (d, J = 4,5, 1H: -H v 5); 5,29 (d šir., J = 10, 1H: -H ve 3'); 5,39 (d, J = 10, 1H: -CONH-); 5,69 (d, J = 7,5, 1H: -H v 2); 6,30 (t šir., J = 9, 1H: -H ve 13); 6,38 (s, 1H: -H v 10); od 7,25 do 7,50 (mt, 5H: -C₆H₅ ve 3'); 7,53 [(t, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H ve 3 a H v 5)); 7,62 [(t, J = 7,5, 1H: -OCOC₆H₅ (-H ve 4)); 8,18 [(d, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H ve 2 a H v 6)].

15

Příklad 10

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 300 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a 584 mg anhydridu kyseliny akrylové a získá se 160 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-10beta-akryloyloxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

25

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází ze 196 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-10beta-akryloyloxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a získá se 113 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-10beta-akryloyloxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

30

optická otáčivost: $[\alpha]_{20}^D = -39$ (c=0,5, methanol),

35

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty v Hz) 1,27 [s, 12H: -C(CH₃)₃ a CH₃ v 16 nebo v 17]; 1,30 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo v 17); 1,39 (mt, 1H: -H v 7); 1,68 a 2,26 (respektive dd a mt, J = 6,5 et 5, 1H každý: -CH₂- v 19); 1,86 (s, 1H: -OH 1); 1,88 (s, 3H: -CH₃); 2,13 a 2,49 (respektive d nebo v dt, J = 15 v J = 15 a 4, 1H každý: -CH₂- v 6); 2,25 a 2,39 (2 mts, 1H každý: -CH₂- v 14); 2,38 (s, 3H: -COCH₃); 3,27 (mt, 1H: -OH ve 2'); 4,06 a 4,34 (2 d, J = 9, 1H každý: -CH₂- ve 20); 4,13 (d, J = 7, 1H: -H ve 3); 4,63 (mt, 1H: -H ve 2'); 4,75 (d, J = 4, 1H: -H v 5); 5,29 (d šir., J = 10, 1H: -H ve 3'); 5,35 (d, J = 10, 1H: -CONH-); 5,69 (d, J = 7, 1H: -H ve 2); 5,95 a 6,53 (2 dd, respektive J = 10 a 1,5 a J = 16 a 1,5, 1H každý: -OCOCH=CH₂); 6,27 (dd, J = 16 a 10, 1H: -OCOCH=CH₂); 6,29 (mt, 1H: -H v 13); 6,42 (s, 1H: -H v 10); od 7,25 do 7,45 (mt, 5H, -C₆H₅ ve 3'); 7,53 [(t, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H ve 3 a H v 5)); 7,63 [(t, J = 7,5, 1H: -OCOC₆H₅ (-H ve 4)); 8,17 (d, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H ve 2 a H v 6)].

40

50

Příklad 11

Postupuje se jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 250 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-

5-karboxylátu a 41 mg kyseliny 3-pyridinkarboxylové a získá se 269 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-10beta-(3-pyridylkarbonyl)oxy-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

5

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 264 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-10beta-(3-pyridylkarbonyl)oxy-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a získá se 169 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-10beta-(3-pyridylkarbonyl)oxy-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

10

15 optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -25$ (c=0,5, methanol),

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty v Hz) 1,29 [(s, 9H: -C(CH₃)₃); 1,34 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo v 17); 1,41 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo v 17); 1,45 (mt, 1H: -H v 7); 1,74 a 2,29 (respektive dd a mt, J = 6,5 a 5,5, 1H každý: -CH₂- v 19); 1,94 (s, 3H: -CH₃); 2,14 a 2,52 (respektive d šir. a dt, J = 16 v J = 16 a 4, 1H každý: -CH₂- v 6); 2,29 a 2,52 (respektive d šir. a dt, J = 16 v J = 16 a 4, 1H každý: -CH₂- v 6); 2,29 a 2,43 (2 mts, 1H každý: -CH₂- v 14); 2,43 (s, 3H: -COCH₃); 3,31 (mt, 1H: -OH ve 2'); 4,07 a 4,35 (2 d, J = 9, 1H každý: -CH₂- ve 20); 4,17 (d, J = 7,5, 1H: -H ve 3); 4,64 (mt, 1H: -H ve 2'); 4,77 (d, J = 4, 1H: -H v 5); 5,30 (d šir., J = 10, 1H: -H ve 3'); 5,37 (d, J = 10, 1H: -CONH-); 5,74 (d, J = 7,5, 1H: -H ve 2); 6,32 (t šir., J = 8,5, 1H: -H ve 13); 6,63 (s, 1H: -H v 10); od 7,25 do 7,45 (mt, 5H: -C₆H₅ ve 3'); 7,45 [(dd, J = 8 a 5,5, 1H: -OCOC₆H₅ (-H v 5)]; 7,53 [(t, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H ve 3 a H v 5)]; 7,63 [(t, J = 7,5, 1H: -OCOC₆H₅ (-H ve 4)]; 8,18 [(d, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H ve 2 a -H v 6)]; 8,36 [(dt, J = 8 a 1,5, 1H: -OCOC₅H₄N (-H ve 4)]; 8,84 (dd, J = 5,5 a 1,5 1H: -OCOC₅H₄N (-H v 6)]; 9,29 (d, J = 1,5, 1H: -OCOC₅H₄N (-H ve 2)].

30

Příklad 12

35 Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 250 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a 42 mg kyseliny 3-thiofenkarboxylové a získá se 180 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-10beta-(3thenoyl)oxy-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

40

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž však vychází ze 175 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-10beta-(3thenoyl)oxy-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a získá se 102 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-10beta-(3thenoyl)oxy-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

50

optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -16$ (c=0,5, methanol)

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty J v Hz) 1,30 [s, 9H: -C(CH₃)₃]; 1,33 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo v 17); 1,40 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo v 17); 1,44 (mt, 1H: -H v 7); 1,72 a 2,29 (2 dd, respektive J = 6,5 a 5,5 a J = 10 a 6,5, 1H každý: -CH₂- 19); 1,92 (s, 4H: -CH₃ a -OH v 1); 2,14 a 2,51 (respektive d šir. a dt, J = 16 a J = 16 a 4, 1H každý: -CH₂- v 6); 2,26 a 2,42 (2 mts, 1H, každý: -CH₂- ve 14); 2,42 (s, 3H: -COCH₃); 3,27 (mt, 1H: -OH ve 2'); 4,06 a 4,32 (2 d, J = 9, 1H každý: -CH₂- ve 20); 4,17 (d, J = 7,5, 1H: -H ve 3); 4,63 (mt, 1H: -H ve 2'); 4,76 (d, J = 4, 1H: -H v 5); 5,29 (d šir., J = 10, 1H: -H ve 3'); 5,35 (d, J = 10, 1H: -CONH-); 5,72 (d, J = 7,5, 1H: -H ve 2); 6,30 (t šir., J = 8,5, 1H: -H ve 13); 6,53 (s, 1H: -H v 10); od 7,25 do 7,45 [mt, 6H: -C₆H₅ ve 3' -OCOC₄H₃S (-H v 5)]; 7,53 [(t, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H ve 3 a H v 5)]; 7,75 [d šir., J = 5,5, 1H: -OCOC₄H₃S (-H ve 4)]; 7,62 [(t, J = 7,5, 1H: -OCOC₆H₅ (-H ve 4)]; 8,17 [(d, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H v 2 a H- v 6)]; 8,19 [mt, 1H: -OCOC₄H₃S (-H ve 2)].

15 Příklad 13

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 300 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxo-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a 713 mg anhydridu kyseliny vinyloctové a získá se 114 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxo-10beta-allylkarbonyloxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

25 Anhydrid kyseliny vinyloctové může být připraven následujícím způsobem:

K roztoku 3,42 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu ve 20 cm³ dichlormethanu, udržovanému pod argonovou atmosférou, se za míchání a při teplotě blízké 20 °C po kapkách přidá 2,8 cm³ kyseliny vinyloctové. Reakční směs se udržuje za míchání při teplotě blízké 20 °C po dobu 3 dnů a potom zfiltruje přes skleněnou fritu vyloženou celitem. Skleněná frit se potom promyje dvakrát vždy 10 cm³ dichlormethanu, filtráty se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,27 kPa) při teplotě 40 °C. Takto se získá 2,96 g anhydridu kyseliny octové ve formě žlutého oleje.

35 Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází ze 140 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxo-10beta-allylkarbonyloxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a získá se 80 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxo-10beta-allylkarbonyloxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -34$ (c=0,5, methanol)

45 ¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty J v Hz) 1,25 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo v 17); 1,29 [s, 12H: -C(CH₃)₃ a -CH₃ v 16 nebo v 17]; 1,38 (mt, 1H: -H v 7); 1,69 a 2,26 (2 dd, respektive J = 6,5 a 5,5 a J = 10 a 6,5, 1H každý: -CH₂- v 19); 1,84 (s, 1H: -OH v 1); 1,85 (s, 3H: -CH₃); 2,12 a 2,46 (respektive d šir. a dt, J = 16 a J = 16 a 4, 1H každý: -CH₂- v 6); 2,24 a 2,40 (2 mts, 1H každý: -CH₂- ve 14); 2,40 (s, 3H: -COCH₃); 3,27 (mt, 3H: -OH ve 2' a OCOCH₂-CH=CH₂); 4,05 a 4,32 (2 d, J = 9, 1H každý: -CH₂- ve 20); 4,11 (d, J = 7,5, 1H: -H v 3); 4,63 (mt, 1H: -H ve 2'); 4,73 (d, J = 4, 1H: -H v 5); 5,24 a 5,26 (2dd, respektive J = 8 a 2 a J = 18 a 2, 1H každý: OCOCH₂-CH=CH₂); 5,29 (d šir., J = 10, 1H: -H ve 3'); 5,34 (d, J = 10, 1H: -CONH-); 5,69 (d, J = 7,5, 1H: -H ve 2); 6,00 (mt, 1H: OCOCH₂-CH=CH₂); 6,28 (t šir., J = 8,5, 1H: -H ve 13); 6,34 (s, 1H: -H v 10); od 7,25

do 7,45 (mt, 5H: $-C_6H_5$ ve 3'); 7,53 [(t, J = 7,5, 2H: $-OCOC_6H_5$ ($-H$ ve 3 a H v 5)]; 7,62 [(t, J = 7,5, 1H: $-OCOC_6H_5$ ($-H$ ve 4)]; 8,15 (d, J = 7,5, 2H: $-OCOC_6H_5$ ($-H$ ve 2 a H- v 6)].

5 Příklad 14

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 300 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyl-oxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a 45 mg kyseliny 3-furankarboxylové a získá se 282 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-10beta-(3-furoyl)oxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylát ve formě bílého křehkého produktu.

15 Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 282 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-10beta-(3-furoyl)oxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a získá se 143 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-10beta-(3-furoyl)oxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_{20}^D = -26$ (c=0,5, methanol),

25 1H -nukleární magnetickorezonanční spektrum: (400 MHz, $CDCl_3$, chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty J v Hz) 1,29 [mt, 12H: $-C(CH_3)_3$ a $-CH_3$ v 16 nebo v 17]; 1,35 (s, 3H: $-CH_3$ v 16 nebo v 17); 1,43 (mt, 1H: $-H$ v 7); 1,70 a 2,27 (2 dd, respektive J = 6,5 a 5,5 J = 10 a 5,5, 1H každý: $-CH_2-$ 19); 1,87 (s, 1H: $-OH$ v 1); 1,92 (s, 3H: $-CH_3$); 2,13 a 2,50 (respektive d šir. a dt, J = 16 a J = 16 a 4, 1H každý: $-CH_2-$ v 6); 2,27 a 2,40 (2 mts, 1H každý: $-CH_2-$ ve 14); 2,40 (s, 3H: $-COCH_3$); 3,27 (mt, 1H: $-OH$ ve 2'); 4,05 a 4,33 (2 d, J = 9, 1H každý: $-CH_2-$ ve 20); 4,15 (d, J = 7,5, 1H: $-H$ v 3); 4,63 (mt, 1H: $-H$ v 2'); 4,76 (d, J = 4, 1H: $-H$ v 5); 5,29 (d šir., J = 10, 1H: $-H$ ve 3'); 5,36 (d, J = 10, 1H: $-CONH-$); 5,72 (d, J = 7,5, 1H: $-H$ ve 2); 6,30 (t šir., J = 8,5, 1H: $-H$ ve 13); 6,52 (s, 1H: $-H$ v 10); 6,79 (d, J = 1,5, 1H: $-OCOC_4H_3O$ ($-H$ ve 4)); od 7,25 do 7,45 (mt, 5H: $-C_6H_5$ ve 3'); 7,48 (t, šir., J = 1,5, 1H: $-OCOC_4H_3O$ ($-H$ v 5)); 7,53 [(t, J = 7,5, 2H: $-OCOC_6H_5$ ($-H$ ve 3 a H v 5)]; 7,63 [(t, J = 7,5, 1H: $-OCOC_6H_5$ ($-H$ ve 4)]; 8,09 [s šir., 1H: $-OCOC_4H_3O$ ($-H$ ve 2)]; 8,17 [(d, J = 7,5, 2H: $-OCOC_6H_5$ ($-H$ ve 2 a H- v 6)].

40 Příklad 15

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 300 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta,10beta-dihydroxy-5beta,20-epoxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a 50 mg kyseliny 4-pyridinkarboxylové a získá se 296 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-10beta-(4-pyridylkarbonyl)oxy-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butylkarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

50 Postupuje se stejně jako v příkladu 1, přičemž se však vychází z 296 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyl-oxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-10beta-(4-pyridylkarbonyl)oxy-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu a získá se 159 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,8beta-methylen-9-oxo-10beta-(3-pyridylkarbonyl)oxy-19-nor-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-

hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_{20}^D = -23$ ($c=0,5$, methanol),

5

^1H -nukleární magnetickorezonanční spektrum: (300 MHz, CDCl_3 , chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty J v Hz) 1,27 [(s, 9H: $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,32 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ v 16 nebo v 17); 1,39 (s, 3H: $-\text{CH}_3$ v 16 nebo v 17); 1,42 (mt, 1H: $-\text{H}$ v 7); 1,70 a 2,27 (respektive dd a mt, $J = 6$ a 5,5, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ v 19); 1,90 (s, 3H: $-\text{CH}_3$); 1,91 (s, 1H: $-\text{OH}$ v 1); 2,13 a 2,50 (respektive d šir. v dt, $J = 16$ a $J = 16$ a 4, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ v 6); 2,27 a 2,40 (2 mts, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ ve 14); 2,40 (s, 3H: $-\text{COCH}_3$); 3,27 (mt, 1H: $-\text{OH}$ ve 2'); 4,04 a 4,32 (2 d, $J = 9$, 1H každý: $-\text{CH}_2-$ ve 20); 4,13 (d, $J = 7,5$, 1H: $-\text{H}$ ve 3); 4,63 (mt, 1H: $-\text{H}$ ve 2'); 4,76 (d, $J = 4$, 1H: $-\text{H}$ v 5); 5,27 (d šir., $J = 10z$, 1H: $-\text{H}$ ve 3'); 5,33 (d, $J = 10$, 1H: $-\text{CONH}-$); 5,72 (d, $J = 7,5$, 1H: $-\text{H}$ ve 2); 6,29 (t šir., $J = 8,5$, 1H: $-\text{H}$ ve 13); 6,58 (s, 1H: $-\text{H}$ v 10); od 7,25 do 7,45 (mt, 5H: $-\text{C}_6\text{H}_5$ ve 3'); 7,53 [(t, $J = 7,5$, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ ve 3 a H v 5)); 7,63 [(t, $J = 7,5$, 1H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ ve 4)); 7,88 [(dd, $J = 6$ a 1,5, 2H: $-\text{OCOC}_5\text{H}_4\text{N}$ ($-\text{H}$ ve 3 a $-\text{H}$ v 5)); 8,17 [(d, $J = 7,5$, 2H: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ ve 2a $-\text{H}$ v 6)); 8,82 [(dd, $J = 6$ a 1,5, 2H: $-\text{OCOC}_5\text{H}_4\text{N}$ ($-\text{H}$ v 2 a $-\text{H}$ v 6)).

Nové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II vykazují významnou inhibiční účinnost vůči abnormální buněčné proliferaci a mají terapeutické vlastnosti umožňující léčení nemocí, které mají patologické stavy související s uvedenou abnormální buněčnou proliferací. Takové patologické stavy zahrnují abnormální buněčnou proliferaci maligních nebo nemaligních buněk různých tkání nebo/a orgánů, které neomezujícím způsobem zahrnují svalové, kostní nebo konjunktivních tkání, pokožku, mozek, plíce, pohlavní orgány, lymfatický nebo renální systém, krevní buňky nebo buňky mléčných žláz, játra, zažívací ústrojí, slinivka a štítná žláza a žlázy nadledvinek. Tyto patologické stavy mohou rovněž zahrnovat lupénku, pevné nádory, rakovinu vaječníků, prsu, mozku, prostaty, tračnicku, žaludku, ledvin nebo varlat, Kaposiho sarkom, cholangiokarcinom, choriokarcinom, neuroblastom, Wilmsův nádor, Hodgkinovu chorobu, melanomy, myelomy multiplex, chronickou lymfocytární leukémii, akutní nebo chronické granulocytární lymfomy. Nové sloučeniny podle vynálezu jsou obzvláště užitečné pro léčení rakoviny vaječníků. Sloučeniny podle vynálezu mohou být použity pro prevenci nebo oddálení příznaků nebo recidivy patologických stavů nebo pro léčení takových patologických stavů.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány nemocnému v různých formách, které jsou vhodné pro zvolený způsob podání, přičemž výhodným způsobem podání je parenterální podání. Podání parenterální cestou zahrnuje intravenózní, intraperitoneální, intramuskulární nebo subkutánní podání. Obzvláště výhodným podáním je intraperitoneální nebo intravenózní podání.

Předmětem vynálezu jsou také farmaceutické kompozice, jejichž podstata spočívá v tom, že obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I v dostatečném množství upraveném pro použití v humánní nebo veterinární terapii. Tyto kompozice mohou být připraveny obvyklými postupy za použití alespoň jedné přísady, alespoň jednoho nosiče nebo alespoň jedné pomocné látky, které jsou farmaceuticky přijatelné. Vhodné nosiče zahrnují ředidla, sterilní vodné roztoky a různá netoxická rozpouštědla. Uvedené kompozice mají výhodně formu vodných roztoků nebo suspenzí nebo injikovatelných roztoků, které mohou obsahovat emulgační činidla, barviva, konzervační látky a stabilizační přísady. Uvedené kompozice však mohou mít také formu tablet, pilulek, prášků nebo granulí aplikovatelných perorální cestou.

Volba přísad a pomocných látek bude dána rozpustností a chemickými vlastnostmi dané konkrétní sloučeniny, způsobem podání a farmaceutickými zvyklostmi.

Pro parenterální podání se používají vodné nebo nevodné sterilní roztoky nebo suspenze. Pro přípravu takových nevodných roztoků nebo suspenzí mohou být použity přírodní rostlinné oleje, jakými jsou olivový olej, sezamový olej nebo parafinový olej, nebo injikovatelné organické

estery, jakým je například ethyloleát. Vodné sterilní roztoky mohou být tvořeny roztokem farmaceuticky přijatelné soli ve vodě. Takové vodné roztoky jsou vhodné pro intravenózní podání v případě, že jejich hodnota pH byla vhodně nastavena a že byla realizována jejich isotonicita, například dostatečným množstvím chloridu sodného nebo glukózy. Sterilizace může být provedena zahřátím nebo libovolným jiným způsobem, který nezhoršuje kvalitu farmaceutické kompozice.

Je samozřejmé, že všechny látky tvořící součást farmaceutických kompozic podle vynálezu musí být čisté a netoxické v použitých množstvích.

Uvedené kompozice mohou obsahovat alespoň 0,01 % terapeuticky účinné sloučeniny. Množství účinné látky ve farmaceutické kompozici je takové, že může být předepsáno vhodné dávkování. Výhodně jsou farmaceutické kompozice připraveny takovým způsobem, že jednotková dávka obsahuje 0,01 až 1000 mg účinné dávky při parenterálním podání.

Léčení může být provedeno souběžně s jinými terapeutickými postupy, zahrnujícími podávání antineoplastických léčiv, monoklonálních protilátek, imunologické nebo radioterapeutické postupy nebo podávání modifikátorů biologické odezvy. Takové modifikátory biologické odezvy zahrnují neomezujícím způsobem lymfokiny a cytokiny, jakými jsou interleukiny, interferony (alfa, beta nebo delta) a činidlo THF. Ostatní chemoterapeutická činidla vhodná pro léčení poruch způsobených abnormální proliferací buněk zahrnují neomezujícím způsobem alkylační činidla, jakými jsou dusíkaté yperity, jako mechloretamin, cyklofosfamid, melfalan a chlorabucil, alkylsulfonáty, jako busulfan, nitrosomočoviny, jako karmustin, lomustin, semustin a streptozocin, triazeny, jako dakarbazin, antimetabolity, jako analoga kyseliny listové, jako methotrexat, analoga pyrimidinu, jako fluorouracil a cytarabin, analoga purinů, jako merkaptopurin a thioguanin, přírodní látky, jako vinka-alkaloidy, jako vinblastin, vinkristin a vendesin, epipodofylotoxiny, jako etoposid a teniposid, antibiotika, jako daktinomycin, daunorubicin, doxorubicin, bleomycin, plikamycin a mitomycin, enzymy, jako L-asparagináza, různá činidla, jako koordinační komplexy platiny, jako cisplatina, substituované močoviny, jako hydroxymočovina, deriváty methylhydrazinu, jako prokarbazin, adrenokortikoidové supresory, jako mitotan a aminogluethimid, hormony a antagonistující činidla, jako adrenokortikosteroidy, jako prednison, progestiny, jako hydroxyprogesteronkaproát, methoxyprogesteronacetát a megestrolacetát, estrogeny, jako diethylstilbestrol, antiestrogeny, jako tamoxifen, androgeny, jako testosteronpropionát a fluoxymesteron.

Dávky použité v rámci způsobů podle vynálezu jsou dávkami, které umožňují profylaktické léčení nebo zaručují maximální terapeutickou odezvu. Tyto dávky se mění podle způsobu podání, podle konkrétní zvolené účinné sloučeniny a konečně podle charakteristik léčeného pacienta. Obecně jsou takovými dávkami dávky, které jsou terapeuticky účinné pro léčení poruch způsobených abnormální buněčnou proliferací. Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány tak často, jak je to nezbytné k dosažení požadovaného terapeutického účinku. Někteří nemocní mohou vykazovat rychlou odezvu při relativně silných nebo slabých dávkách a jsou u nich potom zapotřebí buď slabé udržovací dávky, anebo dávky žádné. Obecně se nízké dávky používají na začátku léčení a potom se v případě potřeby podávají čím dál tím vyšší dávky, a to až k dosažení optimálního účinku. U ostatních nemocných může být nezbytné podávat udržovací dávky jednou až osmkrát denně, výhodně jednou až čtyřikrát denně, a to podle fyziologických potřeb uvažovaného nemocného. Rovněž je možné, že u některých nemocných bude nezbytné podat pouze dvě denní podání.

U člověka uvedené dávky obecně činí 0,01 až 200 mg/kg. Pro intraperitoneální podání budou dávky obecně činit 0,1 až 100 mg/kg a výhodně 0,5 až 50 mg/kg, zejména 1 až 10 mg/kg. Pro intravenózní podání uvedené dávky obecně činí 0,1 až 50 mg/kg, výhodně 0,1 až 5 mg/kg, zejména 1 až 2 mg/kg. Je samozřejmé, že na volbu nejvhodnější dávky bude mít vliv zvolený způsob podání, tělesná hmotnost nemocného a jeho obecný zdravotní stav, jakož i jeho věk a všechny ostatní faktory, které by mohly ovlivnit účinnost léčení.

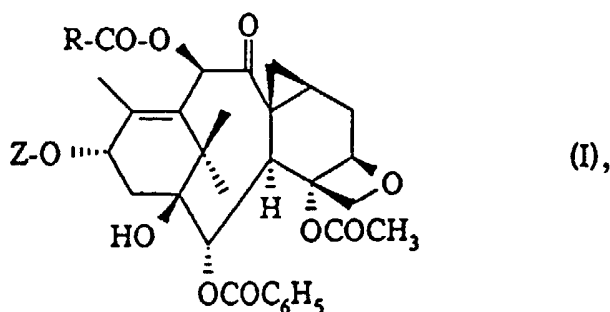
V následující části popisu bude uveden příklad farmaceutické kompozice podle vynálezu.

40 mg sloučeniny získané v příkladu 1 se rozpustí v 1 cm³ produktu Emulphor EL 620 a 1 cm³ ethanolu, načež se získaný roztok zředí přidáním 18 cm³ fyziologického séra. Získaná farmaceutická kompozice podle vynálezu se podává v průběhu jednodinové infuze zavedením do fyziologického roztoku.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15 1. Taxoidy obecného vzorce I



ve kterém

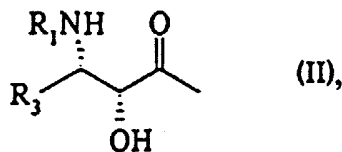
20

R znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů a substituovanou atomem chloru, alkyloxykarbonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu obsahující 2 až 8 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu nebo 5- nebo 6-člennou heterocyklickou aromatickou skupinu obsahující jako heteroatom atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku, a

25

Z znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce II

30



ve kterém

35 R₁ znamená benzoylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce R₂-O-CO-, ve kterém

R₂ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů,

R₃ znamená fenylovou skupinu.

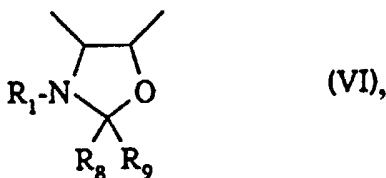
40

6. Způsob podle nároku 3, **v y z n a ě n ý t í m**, že se esterifikace kyselinou obecného vzorce IV ve formě halogenidu nebo směšného anhydridu s C₁-C₄-alifatickou kyselinou nebo s C₆-C₁₀-aromatickou kyselinou, případně připraveného in situ, provede v přítomnosti báze, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě 0 až 80 °C.

7. Způsob podle nároku 3, **v y z n a ě n ý t í m**, že se nahrazení ochranných skupin R₇ nebo/a R₆ a R₇ atomy vodíku provede podle jejich povahy tak, že

1) když R₆ znamená atom vodíku a R₇ znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce, nahradí se ochranné skupiny atomy vodíku působením minerální nebo organické kyseliny, použité samostatně nebo ve vzájemných směsích, v rozpouštědle zvoleném z množiny zahrnující alkoholy, ethery, estery, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky, aromatické uhlovodíky a nitrily, při teplotě -10 až 60 °C,

2) když R₆ a R₇ tvoří společně oxazolidinový kruh obecného vzorce VI

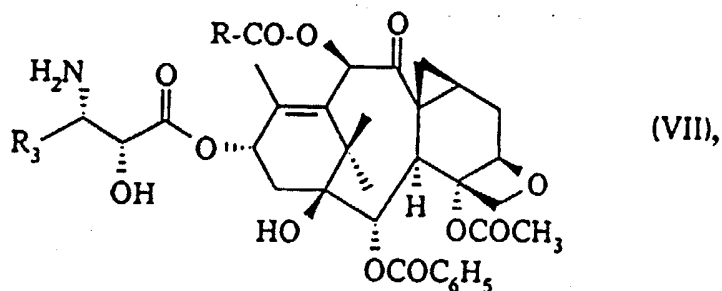


20

ve kterém R₁ má význam uvedený v nároku 1 a R₈ a R₉, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, aralkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a arylový zbytek znamená fenylovou skupinu případně substituovanou alespoň jednou alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo arylovou skupinu tvořenou fenylovou skupinou případně substituovanou alespoň jednou alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo také R₈ znamená alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, trihalogenmethylou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou trihalogenmethylou skupinou a R₉ znamená atom vodíku nebo také R₈ a R₉ tvoří společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, 4- až 7-člennou cyklickou skupinu, nahradí se ochranná skupina tvořená R₆ a R₇ atomy vodíku v závislosti na významech R₁, R₈ a R₉ tak, že

a) když R₁ znamená terc.butoxykarbonylovou skupinu, R₈ a R₉, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, aralkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a arylový zbytek znamená fenylovou skupinu případně substituovanou alespoň jednou alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo arylovou skupinu tvořenou fenylovou skupinou případně substituovanou alespoň jednou alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo také R₈ znamená trihalogenmethylou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou trihalogenmethylou skupinou a R₉ znamená atom vodíku, nebo také R₈ a R₉ společně tvoří 4- až 7-člennou cyklickou skupinu, působí se na ester obecného vzorce V minerální nebo organickou kyselinou, případně v organickém rozpouštědle, kterým je alkohol, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII

40



5 ve kterém R_3 má význam uvedený v nároku 1, která se acyluje benzoylchloridem, ve kterém je fenylové jádro případně substituované, thenoylchloridem, furoylchloridem nebo sloučeninou obecného vzorce VIII

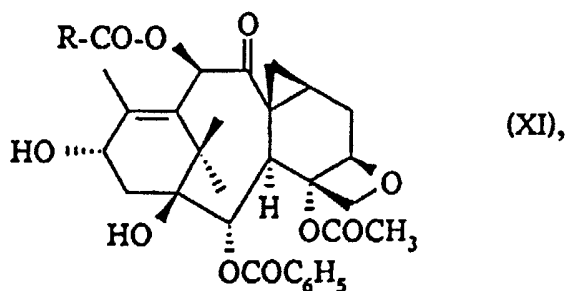


10 ve kterém R_2 má význam uvedený v nároku 1 a X znamená atom halogenu nebo zbytek $-O-R_2$ nebo $-O-CO-O-R_2$, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II,

15 b) když R_1 znamená případně substituovanou benzoylovou skupinu, thenoylovou skupinu nebo furoylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $R_2-O-CO-$, ve kterém R_2 má význam uvedený v nároku 1, R_8 znamená atom vodíku nebo alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo fenylovou skupinu substituovanou alespoň jednou alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a R_9 znamená atom vodíku, nahradí se ochranná skupina tvořená R_6 a R_7 atomy vodíku v přítomnosti minerální kyseliny, kterou je kyselina chlorovodíková nebo kyselina fluorovodíková, nebo organické kyseliny, kterou je kyselina octová, přičemž tyto kyseliny jsou 20 použity ve stechiometrickém nebo katalytickém množství samostatně nebo ve vzájemných směsích, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující alkoholy, ethery, estery, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě -10 až 60 °C.

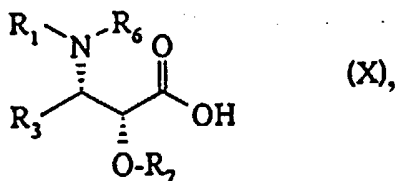
25

8. Způsob přípravy taxoidu obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II, **v y z n a ě n ý t í m**, že se esterifikuje derivát baccatinu III obecného vzorce XI



30

ve kterém R má význam uvedený v nároku 1, kyselinou obecného vzorce X

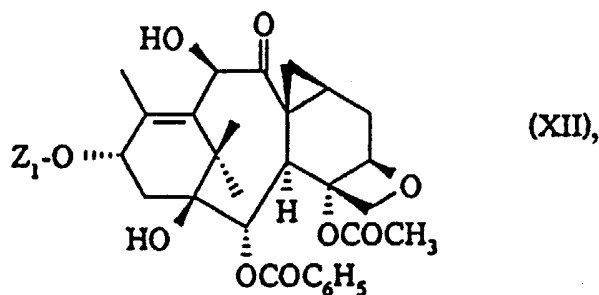


5 ve kterém R_1 a R_3 mají významy uvedené v nároku 1, R_6 a R_7 mají významy uvedené v nároku 3, nebo derivátem této kyseliny, kterým je halogenid, symetrický anhydrid nebo směsný anhydrid s C_1 - C_4 -alifatickou kyselinou nebo s C_6 - C_{10} -aromatickou kyselinou, načež se nahradí ochranné skupiny R_7 nebo R_6 a R_7 atomy vodíku.

10 9. Způsob podle nároku 8, **v y z n a ě n ý t í m**, že se esterifikace kyselinou obecného vzorce IV provede v přítomnosti kondenzačního činidla, kterým je karbodiimid a aktivačního činidla, kterým jsou aminopyridiny, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě -10 až 90 °C; že se esterifikace kyselinou obecného vzorce IV ve formě symetrického anhydridu provede v přítomnosti aktivačního činidla, kterým jsou aminopyridiny, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě 0 až 90 °C; a že se esterifikace kyselinou obecného vzorce IV ve formě halogenidu nebo směsného anhydridu s C_1 - C_4 -alifatickou kyselinou nebo s C_6 - C_{10} -aromatickou kyselinou, případně připraveného in situ, provede v přítomnosti báze, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě 0 až 80 °C.

25 10. Způsob podle nároku 8, **v y z n a ě n ý t í m**, že se ochranné skupiny R_7 nebo R_6 a R_7 nahradí atomy vodíku za podmínek uvedených v nároku 7.

11. Způsob přípravy taxoidu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém Z znamená atom vodíku, **v y z n a ě n ý t í m**, že se esterifikuje sloučenina obecného vzorce XII



30 ve kterém Z_1 znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce, kyselinou obecného vzorce IV



35 ve kterém R má význam uvedený v nároku 1, nebo derivátem této kyseliny, kterým je halogenid nebo symetrický anhydrid nebo směsný anhydrid s C_1 - C_4 -alifatickou kyselinou nebo s C_6 - C_{10} -aromatickou kyselinou, přičemž esterifikace kyselinou obecného vzorce IV se provede v přítomnosti kondenzačního činidla, kterým je karbodiimid a aktivačního činidla, kterým jsou aminopyridiny, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě -10 až 90 °C; esterifikace kyselinou obecného vzorce IV ve formě symetrického anhydridu se provede v přítomnosti aktivačního činidla, kterým jsou amino-

5 pyridiny, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě 0 až 90 °C; a esterifikace kyselinou obecného vzorce IV ve formě halogenidu nebo směsného anhydridu s C₁-C₄-alifatickou kyselinou nebo s C₆-C₁₀-aromatickou kyselinou, případně připraveného in situ, se provede v přítomnosti báze, v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě 0 až 80 °C, načež se ochranná skupina Z₁ nahradí atomem vodíku.

10

12. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje alespoň jeden taxoid obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II, v kombinaci s alespoň jednou inertní farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou.

15

Konec dokumentu

20