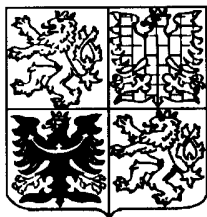


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 90-94

(13) A3

5(51)

C 07 D 305/14

A 61 K 31/335

(22) 16.07.92

(32) 16.07.92, 16.07.91

(31) 92FR/9200687, 91/8937

(33) WO, FR

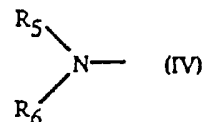
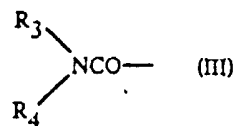
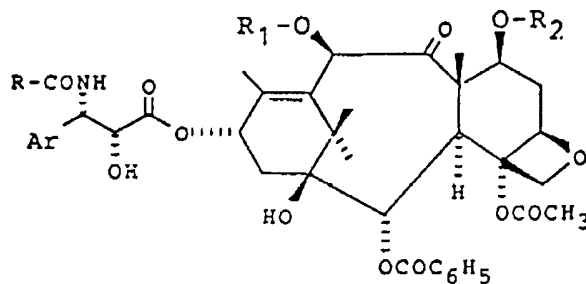
(40) 15.06.94

(71) RHONE-POULENC RORER S.A., Antony, FR;

(72) Bourzat Jean-Dominique, Vincennes, FR;
Commercon Alain, Vitry-Sur-Seine, FR;
Guenard Daniel, Montrouge, FR;
Gueritte-Voegelein Francoise, Les Ulis, FR;
Potier Pierre, Paris, FR;

(54) **Nové deriváty analogů taxolu, jejich příprava a kompozice, které je obsahují**

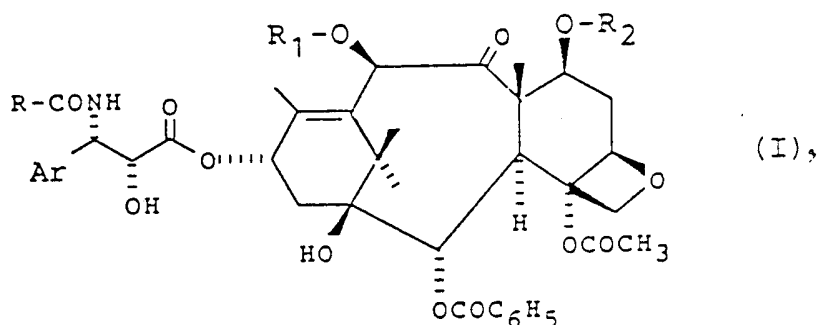
(57) Popisují se deriváty analogů taxolu obecného vzorce I, kde značí Ar arylovou skupinu; R skupinu R₇O-, R₇ značí popřípadě substituovanou skupinu alkylovou, dále skupinu alkenylovou, alkinyllovou, cykloalkylovou, cykloalkenylovou, bicykloalkylovou, fenylovou nebo heterocyklus; R₁ a R₂, stejné nebo rozdílné, značí atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce III, ve kterém R₃ a R₄, stejné nebo rozdílné, značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou skupinu hydroxylovou, karboxylovou, alkyloxykarbonylovou nebo skupinu obecného vzorce IV, ve kterém R₅ a R₆, stejné nebo rozdílné, značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo spolu spojeny tvoří nasycený nebo nenasycený, pěti- nebo šestičlenný heterocyklus, nebo R₃ a R₄ tvoří nasycený nebo nenasycený, pěti nebo šestičlenný heterocyklus, způsob jejich přípravy a kompozice, které je obsahují. Látky projevují antitumorální a anti-leukemické účinky.



Nové deriváty analogů taxolu, jejich příprava a kompozice, které je obsahují

Oblast techniky

Vynález se týká nových derivátů analogů taxolu obecného vzorce I



jejich přípravy a kompozic, které je obsahují.

V obecném vzorci I značí:

Ar arylovou skupinu,

R skupinu obecného vzorce II



/II/,

ve kterém R_7 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu, obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu, obsahující 4 až 6 atomů uhlíku nebo bicykloalkylovou skupinu, obsahující 7 až 10 atomů uhlíku, přičemž tyto skupiny mohou být popřípadě substituovány jedním nebo více substituenty, které jsou vybrány z atomů halogenů a hydroxylových skupin, alkyloxyskupin, obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupin, kde každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, zbytků piperidinu, morfolinu nebo 1-piperazinu, který je popřípadě substituován v poloze 4 alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenylalkylovou

skupinou, která má v alkylové součásti 1 až 4 atomy uhlíku, dále z cykloalkylových skupin, obsahujících 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylových skupin, obsahujících 4 až 6 atomů uhlíku, fenylových skupin, kyanových skupin, karboxylových nebo alkyloxykarbonylových skupin, ve kterých alkylová součást obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo více atomy nebo skupinami, které jsou vybrány z atomů halogenů a alkylových skupin, obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxylových skupin, obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo zbytek dusíkatého heterocyklu, nasyceného nebo nenasyceného, obsahujícího 4 nebo 6 členů a popřípadě substituovaného jednou nebo více alkylovými skupinami, které obsahují 1 až 4 atomy uhlíku,

přičemž se rozumí, že cykloalkylové, cykloalkenylové nebo bicykloalkylové skupiny mohou být popřípadě substituovány jednou nebo více alkylovými skupinami, které obsahují 1 až 4 atomy uhlíku,

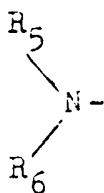
substituenty R_1 a R_2 , stejné nebo rozdílné, značí atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce III



ve kterém substituenty R_3 a R_4 , stejné nebo rozdílné, značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, který je popřípadě substituován:

a/ skupinou hydroxylovou, karboxylovou, alkyloxykarbonylovou, jejíž alkylová součást obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a která je popřípadě substituována fenylovou skupinou,

b/ skupinou obecného vzorce IV



/IV/,

ve kterém substituenty R_5 a R_6 , stejné nebo rozdílné, značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, anebo substituenty R_5 a R_6 , spolu spojeny, tvoří s atomem dusíku, na který jsou vázány, nasycený nebo nenasycený, pěti- nebo šestičlenný heterocyklus, který popřípadě obsahuje druhý heteroatom, vybraný z atomů dusíku, který je popřípadě substituován alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinou, kyslíku nebo síry, anebo substituenty R_3 a R_4 , spolu spojeny, tvoří s atomem dusíku, na který jsou vázány, nasycený nebo nenasycený, pěti- nebo šestičlenný heterocyklus, který popřípadě obsahuje druhý heteroatom, vybraný z atomů dusíku, který je popřípadě substituován alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinou, kyslíku nebo síry, přičemž se rozumí, že nejméně jeden ze substituentů R_1 a R_2 značí skupinu obecného vzorce III.

S výhodou značí Ar fenylovou skupinu nebo alfa- či beta-naftylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo více atomy nebo skupinami, vybranými z atomů halogenů /fluoru, chloru, bromu nebo jodu/ nebo skupin, jako jsou alkyl-, alkenyl-, alkinyl-, aryl-, aralkyl-, alkoxy-, alkylthio-, aryloxy-, arylthio-, hydroxy-, hydroxyalkyl-, merkapto-, formyl-, acyl-, acylamino-, arylamino-, alkoxykarbonylamino-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, karboxy-, alkoxykarbonyl-, karbamoyl-, dialkylkarbamoyl-, kyan-, nitro- a trifluormethylskupiny, přičemž se rozumí, že alkylové skupiny a alkylové součásti jiných skupin obsahují 1 až 4 atomy uhlíku a že alkenylové a alkinylové skupiny obsahují 3 až 6 atomů uhlíku a že arylové skupiny jsou fenylové či alfa- nebo beta-naftylové skupiny.

Výhodněji značí ar fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo více atomy či skupinami, stejnými nebo roz-

dílymi, vybranými z atomů halogenů a alkyl-, alkoxy-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, acylamino-, alkoxykarbonylamino- a trifluormetylskupin.

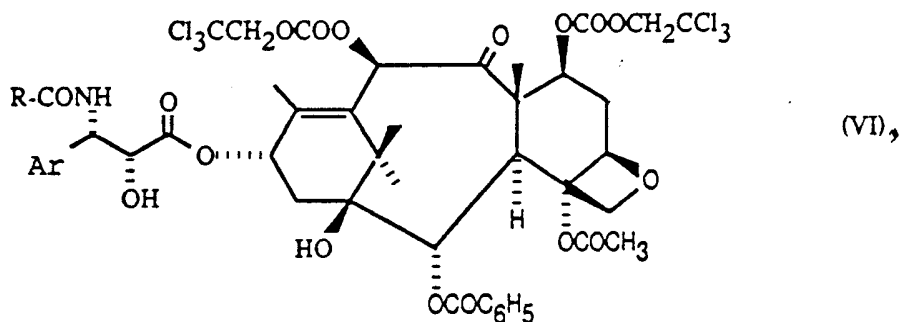
Ještě výhodněji značí Ar fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem chloru nebo fluoru, nebo skupinou alkyl-ovou /methylovou/, alkoxylovou /methoxylovou/, dialkylaminovou /dimeethylaminovou/, acylaminovou /acetylaminovou/ nebo alkoxykarbonylamínovou /terc.-butoxykarbonylamínovou/.

Podstata vynálezu

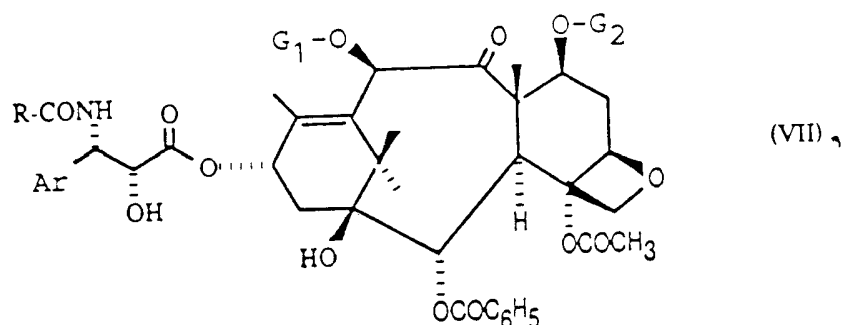
Podle tohoto vynálezu lze nové deriváty analogů taxolu obecného vzorce I získávat tak, že se působí aminem obecného vzorce V



ve kterém substituenty R_3 a R_4 mají význam uvedený výše, na derivát taxanu obecného vzorce VI



ve kterém R a Ar mají význam uvedený výše, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII



ve kterém R a Ar mají význam uvedený výše, substituenty G_1 a G_2 značí každý skupinu obecného vzorce II nebo chránicí skupinu CCl_3CH_2OCO- , přičemž se rozumí, že nejméně jeden ze substituentů G_1 a G_2 značí skupinu obecného vzorce III, načež následuje, pokud je to žádoucí, náhrada jedné nebo více chránicích skupin CCl_3CH_2OCO- atomem vodíku.

Obecně se působení aminu obecného vzorce V na derivát taxanu obecného vzorce VI uskutečňuje v prostředí netečného organického rozpouštědla, jako je halogenovaný alifatický uhlovodík, například methylenchlorid, při teplotě v rozmezí od $0^\circ C$ až k teplotě varu reakční směsi. Aby se předešlo ohrožení v poloze 7, je především výhodné pracovat v methylenchloridu při teplotě nižší než $50^\circ C$. Pokud se pracuje při teplotě vyšší než $50^\circ C$, popřípadě v přítomnosti dostatečného přebytku aminu obecného vzorce V, tvoří se směs produktů obecného vzorce VII, ve kterém jeden ze substituentů G_1 nebo G_2 značí skupinu obecného vzorce III, anebo ve kterém každý z obou substituentů G_1 a G_2 značí skupinu obecného vzorce III.

Náhrada chránicí skupiny, představované substituenty G_1 nebo G_2 , se obvykle provádí působením zinku v kyselině octové, popřípadě v přítomnosti methanolu, při teplotě v rozmezí od $30^\circ C$ až do $80^\circ C$.

Produkty obecného vzorce I mohou být izolovány ze svých směsí preparativní chromatografií na vhodných nosičích.

Produkty obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu, mohou být čištěny fyzikálními metodami, jako je krystalizace nebo chromatografie na vhodném nosiči.

Produkt obecného vzorce I může být popřípadě převeden v adiční sůl s minerální kyselinou /chlorovodíkovou, sířcovou, dusičnou nebo fosforečnou/ nebo s organickou kyselinou /octovou, šťavelovou, maleinovou nebo fumarovou/.

Produkty obecného vzorce VI lze získat postupy, které jsou popsány v Evropských pat. spisech č. EP-O 253 738 a EP-O 253 739.

Produkty obecného vzorce I, a zejména ty, u kterých substituent R představuje terc.-butoxylovou skupinu, vykazují pozoruhodné biologické vlastnosti.

In vitro se měření biologické aktivity uskutečňuje na izolovaném tubulinu mozku prasete, a to metodou, kterou popsal M.L. Shelanski se sp., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765 - 768 /1973/. Studie depolymerizace mikrotubulů v tubulinu se uskutečňuje metodou, kterou popsal G. Chauviere se sp., C. R. Acad. Sci., 293, Série II, 501 - 503 /1981/. V této studii se deriváty obecného vzorce I ukázaly být přinejmenším stejně účinné jako taxol.

In vivo prokázaly deriváty obecného vzorce I účinnost u myší naočkovaných melanomem B 16 v dávkách v rozmezí 1 až 10 mg/kg při intraperitoneální aplikaci, rovněž tak u jiných solidních a podobných tumorů.

Kromě toho jsou deriváty obecného vzorce I lépe rozpustné ve vodě než deriváty taxolu nebo deriváty taxanu, které jsou předmětem Evropského pat. spisu č. EP-O 253 738.

Následující příklady vynález ilustrují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Do baňky, opatřené magnetickým míchadlem a chladičem, se umístí 365 mg 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-(2,2,2-trichlorethoxy)karbo-

nyloxy/-11-taxen-13alfa-ylu, rozpuštěného v 10 ml methylenchloridu. Přidá se 30 μ l 3-dimethylaminopropylaminu. Reakční směs se zahřívá na 40 °C v atmosféře argonu po dobu 4 h. Roztok se promyje 2x po 10 ml vody. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získaný odparek čistí na silné vrstvě křemeliny elucí směsí methylenchloridu s methanolem /8 : 2 obj./. Získá se tak 250 mg 3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-9-oxo-10beta-/3-dimethylaminopropyl/aminokarbonyloxy-7beta-/(2,2,2-trichlorethoxy)karbonyloxy/-11-taxen-13-alfa-ylu, jehož strukturu potvrzuje spektrum NMR, stanovené v deuterovaném chloroformu, kdy chemické přeměny jsou vyjádřeny v ppm a konstanty J v Hertzech:

1,16 /s,3H/; 1,25 /s,3H/; 1,35 /s,9H/; 1,83 /s,3H/; 1,93 /s,3H/; 2,26 /s,6H/; 2,38 /s,3H/; 3,25 /m,2H/; 3,93/d,J=7,1H/; 4,16 a 4,33 /2d,J=9,2H/; 4,62 /s,široký,1H/; 4,73 a 4,99 /2d,J=12,2H/; 4,96 /d,J=9,1H/; 5,29 /d,J=9,1H/; 5,47 /d,J=1H/; 5,54 /m,1H/; 5,66 /d,J=7,1H/; 6,19 /t,J=9,1H/; 6,29 /s,1H/; 7,37 /5H/; 7,49,7,62 a 8,09 /5H/.

K roztoku 137 mg produktu, který byl získán výše, ve směsi kyseliny octové s methanolem /1 : 1 obj./, se přidá 130 mg zinkového prachu. Reakční směs se míchá při 60 °C 1 h. Po filtraci a odpaření k suchu se odparek vyjme do vody a extrahuje ethylacetátem. Po oddělení a vysušení se organická fáze odpaří k suchu. Získaný odparek se čistí chromatografií na silné vrstvě křemeliny a eluuje směsí methylenchloridu s methanolem /8 : 2 obj./. Získá se tak 73 mg 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-beta,7beta-dihydroxy-9-oxo-10beta-/3-dimethylaminopropyl/aminokarbonyloxy-11-taxen-13alfa-ylu, který má tyto charakteristiky:

UV-spektrum /ethanol/: λ_{\max} = 230 nm / ϵ = 12700/

λ_{\max} = 275 nm / ϵ = 1040/;

IČ-spektrum /methylenchlorid/: hlavní charakteristické absorpční pásy při 3400, 2960 a 1729 cm^{-1} ;

protonové spektrum NMR:

1,18 /s,3H/; 1,23 /s,3H/; 1,33 /s,9H/; 1,66 /s,3H/; 1,87 /s,3H/; 2,28 /s,6H/; 2,38 /s,3H/; 3,20 /m,2H/; 3,78 /d,J=7,1H/; 4,17 a 4,31 /2d,J=8,2H/; 4,43 /dd,J=6 a 12,1H/; 4,62 /s široký,1H/; 4,97 /d,J=9,1H/; 5,26 /d,J=9,1H/; 5,54 /d,J=9,1H/; 5,66 /d,J=7,1H/; 6,21 /m,2H/; 7,39 /5H/; 7,51, 7,62 a 8,11 /5H/;

hmotové spektrum /FAB/: 936 /MH⁺/.

K roztoku produktu, získaného výše, v 0,5 ml ethanolu, se přidá 0,780 ml 0,1 M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se odpaří k suchu a potom lyofilizuje. Získá se tak hydrochlorid 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta,7beta-dihydroxy-9-oxo-10beta-/3-dimethylaminopropyl/-aminokarbonyloxy-11-taxen-13alfa-yly, který má tyto charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ /c = 0,4$; ethanol/;

protonové spektrum NMR /CDCl₃-CD₃OD/:

1,16 /s,3H/; 1,21 /s,3H/; 1,40 /s,9H/; 1,66 /s,3H/; 1,93 /s,3H/; 2,38 /s,3H/; 2,83 /s,6H/; 3,16 /m,2H/; 3,81 /d,J=7,1H/; 4,23 a 4,31 /2d,J=8,2H/; 4,38 /m,1H/; 4,58 /m,1H/; 4,99 /d,J=9,1H/; 5,16 /s,1H/; 5,66 /d,J=7,1H/; 6,16 /t,J=9,1H/; 6,26 /s,1H/; 7,37 /5H/; 7,52, 7,70 a 8,09 /5H/.

Příklad 2

K roztoku 4,63 g 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-/2,2,2-trichloroethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-yly ve 100 ml acetonitrilu, udržovaném v atmosféře argonu, se přidá 0,50 ml 3-dimethylaminopropylaminu. Reakční směs se za míchání zahřívá 3 h na teplotu okolo 60 °C, pak se ochladí na teplotu okolo 20 °C a odpaří k suchu za sníženého tlaku /2,7 kPa/ při 40 °C. Získá se 5,3 g bílé pěny, která se čistí chromatografií na sloupci /průměr 4 cm/ 150 g křemeliny /zrnění 0,063 až 0,2 mm/,

eluze směsí methylenchloridu s methanolem /95 : 5 obj./ a jímají se frakce po 100 ml. Frakce 1 až 16 se odloží, potom se pokračuje v chromatografii a eluuje se směsí methylenchloridu s methanolem /80 : 20 obj./. Frakce 17 až 30 se spojí a odpaří k suchu za sníženého tlaku /2,7 kPa/, při teplotě okolo 40 °C. Získá se tak 2,57 g směsi dvou derivátů, substituovaných v poloze 10 a 7 / (3-dimethylaminopropyl) karbamoyloxy/ -skupinou.

Takto získaná směs se rozděluje vysoce výkonnou kapalinovou chromatografií na 400 g nosiče, jehož příprava je popsána níže, umístěného v koloně 25 cm dlouhé a 6 cm v průměru, kdy jako mobilní fáze slouží směs hexanu s ethanolem /80 : 20 : 2,5 obj./v množství 45 ml/min. Postupnou elucí se získá:

0,46 g 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-7beta-/ (3-dimethylaminopropyl) karbamoyloxy/ -9-oxo-10beta-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-yly v podobě bílé pěny,

0,81 g 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-10beta-/ (3-dimethylaminopropyl) karbamoyloxy/ -9-oxo-beta-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-yly v podobě bílé pěny.

Nosič je možno připravit takto:

V šestilitrové tříhrdlé baňce se suspenduje 600 g aminopropylkřemeliny /100 Å - 10 µm - NH₂; Macherey-Nagel/ ve 2 litrech dimethylformamidu. Přidá se 95 g anhydridu kyseliny 11-N-terc.-butoxykarbonylamino-undekanové a reakční směs se míchá 18 h při teplotě okolo 20 °C. Křemelina se odfiltruje a postupně promyje dvakrát po 1500 ml methylenchloridu a potom dvakrát po 1500 ml dimethylformamidu. Takto promytá křemelina se opět suspenduje ve 2 litrech dimethylformamidu a přidá se 95 g anhydridu kyseliny 11-N-terc.-butoxykarbonylamino-undekanové, načež se reakční směs míchá 18 h při teplotě okolo 20 °C.

Křemelina se oddělí filtrací, postupně se promyje dvakrát po 600 ml methylenchloridu, dvakrát po 600 ml tetrahydrofuranu, dvakrát po 600 ml methanolu a dvakrát po 600 ml diethyletheru, pak se suší za sníženého tlaku při teplotě okolo 20 °C. Takto

se získá 610 g křemeliny, označované názvem "Křemelina BOC-C₁₁-C₃", v podobě bílého prášku, jehož strukturu potvrzuje infračervené spektrum a jehož elementární analýza je: C = 8,8 %; H = 1,7 %; N = 1,2 % /nalezeno/.

V šestilitrové tříhrdlé baňce se suspenduje 607 g "Křemeliny BOC-C₁₁-C₃" ve 2 litrech methylenchloridu a 69 ml pyridinu. Přikape se 530 ml dimethyloktylchlorsilanu, načež se reakční směs míchá 16 h při teplotě okolo 20 °C. Získaná pevná látka se odfiltruje a promyje postupně dvakrát po 1 litru methylenchloridu, dvakrát po 1 litru methanolu, dvakrát po 1 litru tetrahydrofuranu, dvakrát po 1 litru methylenchloridu a dvakrát po 1 litru diethyletheru a pak se vysuší za sníženého tlaku při teplotě okolo 20 °C. Získá se tak 712 g křemeliny, označované názvem "Křemelina BOC-C₁₁-C₃-O-Si/CH₃/₂-/CH₂/₇CH₃", v podobě bílého prášku, jehož strukturu potvrzuje infračervené spektrum a jehož elementární analýza je: C = 12,1 %; H = 2,4 %; N = 1,0 % /nalezeno/.

V šestilitrové tříhrdlé baňce se suspenduje 711 g "Křemeliny BOC-C₁₁-C₃-O-Si/CH₃/₂-/CH₂/₇CH₃" ve 2200 ml šestiprocentního /obj./ roztoku kyseliny trifluoroctové v methylenchloridu. Reakční směs se míchá 5 h při teplotě okolo 20 °C. Křemelina se odfiltruje a promyje postupně dvakrát po 1 litru methylenchloridu, dvakrát po 1 litru směsi methylenchloridu s diisopropylethylaminem /70 : 30 obj./, 1 litrem methylenchloridu, dvakrát po 1 litru tetrahydrofuranu, dvakrát po 1 litru methanolu a dvakrát po 1 litru diethyletheru, pak se vysuší za sníženého tlaku při teplotě okolo 50 °C. Takto promytá a vysušená křemelina se opět suspenduje ve 2 litrech šestiprocentního /obj./ roztoku kyseliny trifluoroctové v methylenchloridu.

Reakční směs se míchá 16 h při teplotě okolo 20 °C. Křemelina se odfiltruje a postupně promyje dvakrát po 1,5 litru methylenchloridu, dvakrát po 1 litru směsi methylenchloridu s diisopropylethylaminem /70 : 30 obj./, 1,5 litrem methylenchloridu, dvakrát po 2 litrech tetrahydrofuranu, dvakrát po 2 litrech methanolu a dvakrát po 2 litrech diethyletheru,

pak se vysuší za sníženého tlaku při teplotě okolo 50 °C. Získá se tak 607 g křemeliny, označované názvem "Křemelina $C_{11}-C_3-O-Si/CH_3/2/CH_2/7CH_3$ ", v podobě bílého prášku, jehož strukturu potvrzuje infračervené spektrum a jehož elementární analýza je: C = 8,8 %; H = 1,7 %; N = 1,3 % /nalezeno/.

Ve čtyřlitrové tříhrdlé baňce se suspenduje 400 g "Křemeliny $C_{11}-C_3-O-Si/CH_3/2/CH_2/7CH_3$ " v 1800 ml dimethylformamidu. Přidá se 42 g 3,5-dinitrobenzoyl-D-fenylglycinu a 30 g 2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolinu a reakční směs se míchá 16 h při teplotě okolo 20 °C. Křemelina se odfiltruje a postupně promyje dvakrát po 1 litru methylenchloridu, dvakrát po 1 litru tetrahydrofuranu, dvakrát po 1 litru methanolu a dvakrát po 1 litru diethyletheru. Takto promytá křemelina se opět suspenduje ve 2 litrech dimethylformamidu, přidá se 30 g 2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolinu a 42 g 3,5-dinitrobenzoyl-D-fenylglycinu a reakční směs se míchá 5 h při teplotě okolo 20 °C. Křemelina se odfiltruje, postupně promyje dvakrát po 1 litru dimethylformamidu, dvakrát po 1 litru methanolu a dvakrát po 1 litru diethyletheru a pak se vysuší za sníženého tlaku při teplotě okolo 140 °C. Získá se tak 434 g křemeliny, označované názvem "Křemelina DNB-D-Phg- $C_{11}-C_3-O-Si/CH_3/2/CH_2/7CH_3$ ", v podobě bílého prášku, jehož strukturu potvrzuje infračervené spektrum a jehož elementární analýza je: C = 12,3 %; H = 1,8 %; N = 2,1 % /nalezeno/.

Ve čtyřlitrové tříhrdlé baňce se suspenduje 434 g "Křemeliny DNB-D-Phg- $C_{11}-C_3-O-Si/CH_3/2/CH_2/7CH_3$ " v 1,3 litru methylenchloridu, přidá se 100 ml dimethyloktylmethoxysilanu a reakční směs se míchá 54 h při teplotě okolo 20 °C. Křemelina se odfiltruje a postupně promyje dvakrát po 1 litru methylenchloridu, dvakrát po 1 litru methanolu, dvakrát po 1 litru tetrahydrofuranu a dvakrát po 1 litru methylenchloridu, pak se vysuší za sníženého tlaku při teplotě okolo 140 °C. Získá se tak 425 g křemeliny, označované názvem "Křemelina DNB-D-Phg- $C_{11}-C_3-O-Si/CH_3/2/CH_2/7CH_3$ reoktylovaná", v podobě bílého prášku, jehož strukturu potvrzuje infračervené spektrum a jehož

elementární analýza je: C = 12,7 %; H = 1,9 %; N = 2,0 %
/nalezeno/.

Ve čtyřlitrové tříhrdlé baňce se suspenduje 425 g "Křemeliny DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-O-Si/CH₃/₂/CH₂/₇CH₃ reoktylované" v 1,3 litru methylenchloridu. Přikape se 545 ml trimethylsilylimidazolu a reakční směs se míchá 15 h při teplotě okolo 20 °C. Získaná pevná látka se odfiltruje a postupně promyje dvakrát po 1 litru tetrahydrofuranu, dvakrát po 1 litru methanolu, dvakrát po 1 litru acetonu a dvakrát po 1 litru methylenchloridu, pak se vysuší za sníženého tlaku při teplotě okolo 20 °C. Získá se tak 431 g křemeliny, označované názvem "Křemelina DNB-D-Phg-C₁₁-C₃-O-Si/CH₃/₂/CH₂/₇CH₃" v podobě bílého prášku, jehož strukturu potvrzuje infračervené spektrum a jehož elementární analýza je: C = 13,7 %; H = 2,2 %; N = 2,0 % /nalezeno/.

Anhydrid kyseliny 11-N-terc.-butoxykarbonylaminoundekanové lze připravit takto:

K roztoku 30,1 g kyseliny 11-N-terc.-butoxykarbonylaminoundekanové ve 480 ml octanu ethylnatého, udržovanému při teplotě okolo 5 °C, se přidá v průběhu 10 min roztok 10,63 g N,N-dicyklohexylkarbodiimidu ve 120 ml octanu ethylnatého. Reakční směs se míchá 1 h při teplotě okolo 5 °C, potom 16 h při teplotě okolo 20 °C. Sraženina se odfiltruje a promyje 30 ml octanu ethylnatého. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku při 30 °C. Odparek se vysuší ve vakuu při teplotě okolo 30 °C. Získá se 31 g anhydridu kyseliny 11-N-terc.-butoxykarbonylaminoundekanové s teplotou tání 58 °C.

Kyselinu 11-N-terc.-butoxykarbonylaminoundekanovou lze připravit metodou, kterou popsal J.T. Sparrow, J. Org. Chem. 41, 1350 /1976/.

Roztok 140 mg 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-10beta-/(3-dimethylaminopropyl) karbamoyloxy/-9-oxo-7beta-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13-alfa-ylu, získaného výše, ve směsi 8 ml methanolu s 8 ml kyseliny octové se zahřeje za míchání a v atmosféře argonu na te-

plotu okolo 60 °C a přidá se 1,2 g zinkového prachu. Reakční směs se potom míchá 1,5 h při 60 °C, ochladí na teplotu okolo 20 °C a zfiltruje přes skleněný filtr s vrstvou celitu. Filtr se promyje třikrát po 5 methylenchloridu a spojené filtráty se odpaří k suchu za sníženého tlaku /2,7 kPa/ při teplotě okolo 40 °C.

K odparku se přidá 5 ml vody a 5 ml octanu ethylnatého. Vodná fáze se oddělí a extrahuje ještě třikrát po 5 ml octanu ethylnatého. Organické podíly se spojí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku /2,7 kPa/ při 40 °C. Získá se 19 mg 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta, 20-epoxy-1,7beta-dihydroxy-10beta-/(3-dimethylaminopropyl)karbamoyloxy/-9-oxo-11-taxen-13alfa-yly, v podobě bílé pěny, která má tyto charakteristiky:

spektrum NMR /400 MHz; CDCl₃/:
delta /ppm/: 1,30 /2s, 3H každý: -CH₃ 16 a 17/; 1,38 /s, 9H: -C/CH₃/₃/; 1,70 /s, 3H: -CH₃ 18 nebo 19/; 1,90 /s, 3H: -CH₃ 18 nebo 19/; 1,90 [m, 2H: -NHCH₂CH₂CH₂N/CH₃/₂]; 2,2 až 2,90 [m, 15H: -/CH₂/- 6, -CH₂- 14, -CH₂N/CH₃/₂, -N/CH₃/₂, -COCH₃]; 3,2 a 3,4 [2m, 2H: -NHCH₂CH₂CH₂N/CH₃/₂]; 3,8/d, 1H: -H3/; 4,2 a 4,34 /AB, 2H: -CH₂- 20/; 4,45 /dd, 1H, J= 11 a 7: -H7/; 4,66 /bs, 1H: -H2'/; 5,0 /bd, 1H, J= 9: -H 5/; 5,3 /bs, 1H: -H 3'/; 5,6 [bd, 1H: -NHCH₂CH₂CH₂N/CH₃/₂]; 5,68 /D, 1H, J=7: -H2/; 6,25 /m, 2H: -H 13 a -H 10/; 6,4 [bs, 1H: -NHCOOC/CH₃/₃]; 7,2 až 7,4 /mt, 5H: -C₆H₅ 3'/; 7,5 [t, 2H, J=7,5: -OCOC₆H₅ /-H 3 a -H 5/]; 7,64 [t, 1H: -OCOC₆H₅ /-H 4/]; 8,12 [d, 2H: -OCOC₆H₅ /-H2 a -H6/].

Roztok 59 mg 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta, 20-epoxy-1-hydroxy-10beta-/(3-dimethylaminopropyl) karbamoyloxy/-9-oxo-10beta-/2,2,2-trichlorethoxy/karbamoyloxy-11-taxen-13alfa-yly, získaného výše, ve směsi 6 ml methanolu a 6 ml kyseliny octové, se zahřeje za míchání a v atmosféře argonu na teplotu kolem 60 °C a přidá se 1,2 g zinkového prachu.

Reakční směs se potom míchá 1,5 h při teplotě 60 °C, ochladí se na teplotu okolo 20 °C a zfiltruje přes skleněný filtr s vrstvou celitu. Filtr se promyje třikrát po 5 ml methylenchloridu a spojené filtráty se odpaří k suchu za sníženého tlaku /2,7 kPa/ při teplotě okolo 40 °C. K odparku se přidá 5 ml vody a 5 ml octanu ethylnatého. Vodná fáze se oddělí a extrahuje ještě třikrát po 5 ml octanu ethylnatého. Organické fáze se spojí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří k suchu za sníženého tlaku /2,7 kPa/ při 40 °C. Získá se 9 mg 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,10beta-dihydroxy-7beta-/(3-dimethylaminopropyl)karbamoyloxy/-9-oxo-11-taxen-13alfa-yly v podobě bílé pěny, která má tyto charakteristiky: spektrum NMR /400 MHz; CDCl₃/:

delta /ppm/: 1,30 /2s, 3H každý: -CH₃ 16 a 17/; 1,36 /s, 9H: -C/CH₃/₃/; 1,82 /s, 3H: -CH₃ 18 nebo 19/; 1,95 /s, 3H: -CH₃ 18 nebo 19/; 1,88 [m, 2H: -NHCH₂CH₂CH₂N/CH₃/₂] ; 2,2 až 2,70 [m, 15H : -/CH₂/- 6, -CH₂- 14, -CH₂N/CH₃/₂, -N/CH₃/₂, -COCH₃] ; 3,15 a 3,3 [2m, 2H: -NHCH₂CH₂CH₂N/CH₃/₂] ; 4,0 /d, 1H: -H 3/; 4,2 a 4,38 /AB, 2H: -CH₂- 20/; 4,68 /bs, 1H: -H 2'/; 4,96 /bd, 1H, J= 9 Hz: -H 5/; 5,3 /bs, 1H: -H 3'/; 5,40 /dd, 1H, J= 11 a 7: -H 7/; 5,5 [s + bs, 2H: -H 10 a -NHCH₂CH₂CH₂N/CH₃/₂] ; 5,7 [d + bs, 2H: -H 2 a -NHCOOC/CH₃/₃] ; 6,22 /bt, 1H: -H 13/; 7,2 až 7,4 /mt, 5H: -C₆H₅ 3'/; 7,53 [t, 2H, J=7,5: -OCOC₆H₅ /-H 3 a -H 5/] ; 7,65 [t, 1H : -OCOC₆H₅ /-H 4/] ; 8,12 [d, 2H: -OCO-C₆H₅ -H 2 a -H 6/].

Příklad 3

Analogickým postupem jako v příkladu 2, avšak s výchozím množstvím 6,95 g 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta-20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-yly a 0,94 g 3-/4-methylpiperazinyl/propylaminu, se po čištění vysoce výkonnou kapalinovou

chromatografií, při použití směsi methanol-ethanol-hexan-methylenchlorid /10 : 10 : 80 : 2 obj/ jako mobilní fáze, získá:

1,37 g 3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-10beta- /3- 4-methylpiperazinyl propyl/karbamoyloxy -9-oxo-7beta-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-yly v podobě bílé pěny a

2,17 g 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-7beta-{/3-(4-methylpiperazinyl) propyl/karbamoyloxy}-9-oxo-10beta-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-yly v podobě bílé pěny.

Získaný 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-10beta-{/3-(4-methylpiperazinyl) propyl/karbamoyloxy}-9-oxo-7beta-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-yly se převede působením zinku ve směsi methanolu s kyselinou octovou v 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7beta-dihydroxy-10beta-{/3-(4-methylpiperazinyl) propyl/karbamoyloxy}-9-oxo-11taxen-13alfa-yly tak, jako je to popsáno v příkladu 2 pro 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-10beta-/(3-dimethylaminopropyl) karbamoyloxy -9-oxo-7beta-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-yly.

Získaný produkt má tyto charakteristiky:

spektrum NMR /400 MHz; CDCl₃/:

delta /ppm/: 1,18 /s, 3H : -CH₃ 16 nebo 17/; 1,27 /s, 3H : -CH₃ 16 nebo 17/; 1,33 /s, 9H: -C/CH₃/₃/; 1,7 /s, 3H: -CH₃ 19/; 1,6 až 1,95 /mt, 3H : -OC(=O)NHCH₂CH₂CH₂N= a -/CH/-H 6/; 1,88 /s, 3H: -CH₃ 18/; 2,2 až 2,7 /mt, 13H : -CH₂N/CH₂CH₂/₂-NCH₃, -CH₂- 14 a -/CH/- H 6/; 2,29 /s, 3H: =NCH₃/ ; 2,4 /s, 3H : -COCH₃/; 3,2 až 3,45 /mt, 2H : -OCC(=O)NHCH₂CH₂CH₂N=/; 3,8 /d, 1H, J=7 : -H 3/; 4,18 a 4,31 /2d, 1H každý, J=8 : -CH₂- 20/; 4,44 /dd, 1H, J=11 a 7 : -H 7/; 4,36 /mf, 1H : -H 2'/;

4,97 /d široký, LH, J=10 : -H 5/; 5,27 /d široký, LH, J=9,5 :
-H 3'/; 5,4 /d, LH, J=9,5 : -NHCOOC/CH₃/3/; 5,67 /d, LH, J=7 :
-H 2/; 6,20/s, LH : -H 10/; 6,25 /mt, LH : -H 13/; 7,0 /mf, LH :
-NHCH₂CH₂CH₂N=/; 7,25 až 7,45 /mt, 5H : -C₆H₅ 3'/; 7,51 /t, 2H,
J=8 : -OCOC₆H₅/-H 3 a -H 5//; 7,62 /t, LH, J=8 : -OCOC₆H₅/-H 4//;
8,13 /d 2H, J=8 : -OCOC₆H₅ /-H 2 a H 6//.

K roztoku 5 mg 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-
-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-
-epoxy-1,7beta-dihydroxy-10beta-{/3-(4-methylpiperazinyl) pro-
pyl/karbamoyloxy}-9-oxo-11-taxen-13alfa-ylu, získaného výše,
v 0,1 ml 0,1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, se přidá 0,2 ml
destilované vody a roztok se lyofilizuje. Získá se 5 mg dihydro-
chloridu 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropio-
nátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7be-
ta-dihydroxy-10beta-{/3(4-methylpiperazinyl) propyl/karbamoyl-
oxy}-9-oxo-11-taxen-13alfa-ylu, který má tyto charakteristiky:
spektrum NMR /400 MHz; D₂O + εCD₃COOD/:

delta /ppm/: 0,88 /s, 3H : -CH₃ 16 nebo 17/; 0,93 /s, 3H : -CH₃ 16
nebo 17/; 1,09 /s, 9H : -C/CH₃/3/; 1,4 /s, 3H : -CH₃ 19/; 1,4 až
1,9 /mt, 5H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N=, -CH₂- 14 a -/CH/-H 6/; 1,66
/s, 3H : -CH₃ 18/; 2,09 /s, 3H : -COCH₃/; 2,32 /mt, LH : -/CH/-
H 6/; 2,81 /s, 3H : -NCH₃/; 2,9 až 3,2 a 3,4 až 3,55 /2 mt resp.
4H a 9H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N/CH₂CH₂/2^NCH₃ a -H 3/; 4,01 /mt,
3H : -CH₂ 20 a -H 7/; 4,36 /d, LH, J=6,6 Hz : -H 2'/; 4,6 až
4,8 /-H 3': žádný signál pro přehlušení signálem rozpouštědla/;
4,84 /d široký, LH, J=9 : -H 5/; 5,34 /d, LH, J=7 : -H 2/; 5,82
/t, LH, J=9 : -H 13/; 6,01 /s, LH : -H 10/; 7,03 /t, LH, J=8 :
-C₆H₅ 3'/-H 4/ /; 7,13 /d, 2H, J=8 : -C₆H₅ 3'/-H 2 a -H 6//; 7,2
/t, 2H, J=8 : -C₆H₅ 3'/-H 3 a -H 5//; 7,38 /t, 2H, J=8 : -OCO-
C₆H₅ /-H 3 a -H 5//; 7,51 /t, LH, J=8 : -OCOC₆H₅ /-H 4//; 7,8
/d, 2H, J=8 : -OCOC₆H₅ /-H 2 a -H 6//.

Získaný 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpro-
pionát-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-
-hydroxy-7beta-{/3-(4-methylpiperazinyl) propyl/karbamoyloxy}-
-9-oxo-10beta-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13-
alfa-ylu se převede působením zinku ve směsi methanolu a kyse-

liny octové, a to v 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,10beta-dihydroxy-7beta-{/3-(4-methylpiperazinyl)propyl/karbamoyloxy}-9-oxo-11-taxen-13alfa-ylu, jak je to popsáno v příkladu 2 pro přípravu 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-10beta-/(3-dimethylaminopropyl)karbamoyloxy-/9-oxo-7beta-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-ylu.

Získaný produkt má tyto charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ / c = 0,41$; methanol/;

spektrum NMR /400 MHz; CDCl₃/:

delta /ppm/ : 1,13 /s, 3H : -CH₃ 16 nebo 17/; 1,24 /s, 3H : -CH₃ 16 nebo 17/; 1,37 /s, 9H : -C/CH₃/₃/; 1,6 až 2,0 /mt, 3H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N= a -/CH/-H 6/; 1,84 /s, 3H : -CH₃ 19/; 1,92 /s, 3H : -CH₃ 18/; 2,3 /d, 2H, J=8,5 : -CH₂- 14/; 2,38 /s, 6H : =NCH₃ a -COCH₃/; 2,3 až 2,8 /mt, 11H : -CH₂N/CH₂CH₂/₂NCH₃ a -/CH/-H 6/; 3,14 a 3,3 /2 mt, 1H žádný: -CCONHCH₂CH₂CH₂N=/; 4,01 /d, 1H, J=7 : -H 3/; 4,21 a 4,33 /2d, 1H žádný, J=9 : -CH₂- 20/; 4,63 /s široký, 1H : -H 2'/; 4,94 /d široký, 1H, J=10 : -H 5/; 5,27 /d široký, 1H, J=9,5 : -H 3'/; 5,38 /dd, 1H, J= 11 a 7 : -H 7/; 5,44 /d, 1H, J=9,5 : -NHCOOC/CH₃/₃/; 5,51 /s, 1H : -H 10/; 5,68 /d, 1H, J=7 : -H 2/; 6,09 /mf, 1H : -NHCH₂CH₂CH₂-N=/; 6,21 /t široký, 1H, J=8,5 : -H 13/; 7,25 až 7,45 /mt, 5H : -C₆H₅ 3'/; 7,50 /t, 2H, J=8 : -OCOC₆H₅/-H 3 a -H 5//; 7,62 /t, 1H, J=8 : -OCOC₆H₅/-H 4//; 8,10 /d, 2H, J=8 : -OCOC₆H₅/-H 2 a -H 6//.

K roztoku 5 mg 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,10beta-dihydroxy-7beta-{/3-(4-methylpiperazinyl)propyl/karbamoyloxy}-9-oxo-11-taxen-13alfa-ylu, získaného výše, v 0,1 ml 0,1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, se přidá 0,3 ml destilované vody a roztok se lyofilizuje. Získá se 5 mg dihydrochloridu 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-

-1,10beta-dihydroxy-7beta-{/3-(4-methylpiperazinyl) propyl/-
karbamoyloxy}-9-oxo-11-taxen-13alfa-yllu, který má tyto charak-
teristiky:

spektrum NMR /400 MHz; D₂O + 8 CD₃COOD/:

delta /ppm/ : 0,82 /s, 3H : -CH₃ 16 nebo 17//; 0,92 /s, 3H :
-CH₃ 16 nebo 17//; 1,1 /s, 9H : -C/CH₃/₃/; 1,4 až 1,8 /mt, 5H :
-OCONHCH₂CH₂CH₂N=, -CH₂- 14 a -/CH/-H 6//; 1,48 /s, 3H : -CH₃
19//; 1,6 /s, 3H : -CH₃ 18//; 2,1 /s, COCH₃/; 2,28 /mt, 1H :
-/CH/-H 6//; 2,78 /s, 3H : -NCH₃/; 2,8 až 3,1 a 3,42 /mt a mf,
resp. 4H a 8H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N/CH₂CH₂/₂NCH₃/; 3,57 /d, 1H,
J=7 : -H 3//; 4,01 a 4,1 /2d, 1H každý, J=8 : -CH₂- 20 a -H 7//;
4,3 až 4,4 /-H 2': signál maskován pásem rozpouštědla//; 4,73
/d, 1H, J=7 : -H 3'//; 4,85 /d široký, 1H, J=9 : -H 5//; 5,02
/mt, 1H : -H 7//; 5,24 /s, 1H : -H 10//; 5,32 /d, 1H, J=7 : -H
2//; 5,82 /t, 1H, J=9 : -H 13//; 7,02 /t, 1H, J=8 : -C₆H₅ 3'/-H
4//; 7,12 /d, 2H, J=8 : -C₆H₅ 3'/-H 2 a -H 6//; 7,22 /t, 2H,
J=8 : -C₆H₅ 3'/-H 3 a -H 5//; 7,41 /t, 2H, J=8 : -OCOC₆H₅ /-H
3 a -H 5//; 7,52 /t, 1H, J=8 -OCOC₆H₅ /-H 4//; 7,8 /d, 2H, J=
8 : -OCOC₆H₅ /-H 2 a -H 6//.

Příklad 4

Analogickým postupem jako v příkladu 2, ale s použitím
6,95 g 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropioná-
tu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-
-9-oxo-7beta,10beta-bis-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-
-taxen-13alfa-yllu a 0,88 ml 3-morfolinopropylaminu, se po čiš-
tění vysoce výkonnou kapalinovou chromatografií, s použitím
směsi methanol-isopropylalkohol-hexan /20 : 5 : 75 obj./ jako
mobilní fáze, získá

1,53 g 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpro-
pionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-
-hydroxy-10beta-/(3-morfolinopropyl)karbamoyloxy/-9-oxo-7beta-
-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-yllu v podobě
bílé pěny,

1,35 g 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpro-

pionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-7beta-/(3-morfolinopropyl) karbamoyloxy/-9-oxo-10beta-/2,2,2-trichloethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-ylu v podobě bílé pěny.

Sloučenina 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát-/2R,3S/ 4-acetoxy-2-alfa-benzoyloxy-5-beta,20-epoxy-1-hydroxy-10beta-/(3-morfolinopropyl) karbamoyloxy/-9-oxo-7beta-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-yl se působením zinku ve směsi methanolu s kyselinou octovou převádí v 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,7beta-dihydroxy-10beta-/(3-morfolinopropyl) karbamoyloxy/-9-oxo-11-taxen-13alfa-ylu tak, jak to popsáno v příkladu 2 pro 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-10beta-/(3-dimethylaminopropyl) karbamoyloxy/-9-oxo-7beta-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-ylu.

Získaný produkt má tyto charakteristiky:

spektrum NMR /400 MHz; CDCl_3 /:

delta /ppm/: 1,15 /s, 3H : $-\text{CH}_3$ 16 nebo 17/; 1,28 /s, 3H : $-\text{CH}_3$ 16 nebo 17/; 1,35 /s, 9H : $-\text{C}/\text{CH}_3/3/$; 1,68 /s, 3H : $-\text{CH}_3$ 19/; 1,65 až 1,9 /mt, 2H : $-\text{CCCNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}=/$; 1,88 /s, 3H : $-\text{CH}_3$ 18/; 1,9 /mt, 1H : $-\text{CH}/-\text{H}$ 6/; 2,28 /mt, 2H : $-\text{CH}_2-$ 14/; 2,4 /s, 3H : $-\text{COCH}_3/$; 2,45 až 2,75 /mt, 7H : $-\text{CH}_2\text{N}/\text{CH}_2\text{CH}_2/2^0$ a $-\text{CH}/-\text{H}$ 6/; 3,28 a 3,42 /2 mt, 1H každý : $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}=/$; 3,8 /mt, 5H : $-\text{CH}_2\text{N}/\text{CH}_2\text{CH}_2/2^0$ a $-\text{H}$ 3/; 4,18 a 4,31 /2d, 1H každý, $J=8,5$: $-\text{CH}_2-20/$; 4,44 /dd, 1H, $J=11$ a 7 : $-\text{H}$ 7/; 4,63 /s široký, 1H : $-\text{H}$ 2'/; 4,98 /d široký, 1H, $J=10$: $-\text{H}$ 5/; 5,27 /d široký, 1H, $J=9$: $-\text{H}$ 3'/; 5,41 /d, 1H, $J=9$: $-\text{NHCOO}-\text{C}/\text{CH}_3/3/$; 5,67 /d, 1H, $J=7$: $-\text{H}$ 2/; 6,21 /s, 1H : $-\text{H}$ 10/; 6,25 /mt, 1H : $-\text{H}$ 13/; 6,58 /t široký, 1H, $J=5$: $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}=/$; 7,25 až 7,45 /mt, 5H : $-\text{C}_6\text{H}_5$ 3'/; 7,52 /t, 2H, $J=8$: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ / $-\text{H}$ 3 a $-\text{H}$ 5//; 7,25 až 7,45 /mt, 5H : $-\text{C}_6\text{H}_5$ 3'/; 7,52 /t, 2H, $J=8$: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ / $-\text{H}$ 3 a $-\text{H}$ 5//; 7,62 /t, 1H, $J=8$: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ / $-\text{H}$ 4//; 8,12 /d, 2H, $J=8$: $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ / $-\text{H}$ 2 a $-\text{H}$ 6//.

Sloučenina 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-7beta-/(3-morfolinopropyl)karbamoyloxy/-9-oxo-10beta-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-ylu se převádí v 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,10beta-dihydroxy-7beta-/(3-morfolinopropyl)karbamoyloxy/-9-oxo-11-taxen-13alfa-ylu působením zinku ve směsi methanolu s kyselinou octovou, jak je popsáno v příkladu 2 pro 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-10beta-/(3-dimethylaminopropyl)karbamoyloxy/-9-oxo-7beta-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-11-taxen-13alfa-ylu.

Získaný produkt má tyto charakteristiky:

spektrum NMR /400 MHz; CDCl₃/:

delta /ppm/ : 1,11 /s, 3H : -CH₃ 16 nebo 17/; 1,24 /s, 3H : -CH₃ 16 nebo 17/; 1,37 /s, 9H : -C/CH₃/₃/; 1,6 až 1,9 /mt, 2H : -OCONHCH₂CH₂CH₂N=/; 1,81 /s, 3H : -CH₃ 19/; 1,93 /s, 3H : -CH₃ 18/; 1,93 /mt, 1H : -/CH/-H 6/; 2,3 /d, 2H, J=8 : -CH₂-14/; 2,4 /s, 3H : -COCH₃/; 2,4 až 2,7 /mt, 7H : -CH₂N/CH₂CH₂/²⁰ a -/CH/-H 6/; 3,12 a 3,31 /2mt 1H každý: -OCONHCH₂CH₂CH₂N=/; 3,5 /mf, 1H : -OH 2'/; 3,8 /mf, 4H : -CH₂N/CH₂CH₂O/; 4,0 /d, 1H, J=7 : -H 3/; 4,2 a 4,33 /2d, 1H každý, J=8,5 : -CH₂-20/; 4,64 /mf, 1H : -H 2'/; 4,94 /d, široký, 1H, J=9,5 : -H 5/; 5,28 /d široký, 1H, J=9 : -H 3'/; 5,38 /dd, 1H, J=10 a 7 : -H 7/; 5,45 /d široký, 1H, J=9 : NHCOOC/CH₃/₃/; 5,51 /s, 1H : -H 10/; 5,68 /d, 1H, J=7 : -H 2/; 5,8 /t, 1H, J=5 : -NHCH₂-CH₂CH₂N=/; 6,21 /t, 1H, J=8 : -H 13/; 7,25 až 7,45 /mt, 5H : -C₆H₅ 3'/; 7,51 /t, 2H, J=8 : -OCOC₆H₅ /-H 3 a -H 5//; 7,62 /t, 1H, J=8 : -OCOC₆H₅ /-H 4//; 8,12 /d, 2H, J=8 : -OCOC₆H₅ /-H 2 a -H 6//.

Příklad 5

K roztoku 0,29 g 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,-

20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7beta,10beta-bis-/2,2,2-trichlor-ethoxy/karboxyloxy-11-taxen-13alfa-ylu ve 100 ml acetonitrilu, se v atmosféře argonu přidá 0,31 ml 3-dimethylaminopropylaminu. Reakční směs se zahřívá za míchání 3 h na teplotu okolo 60 °C, ochladí na teplotu okolo 20 °C a odpaří k suchu za sníženého tlaku /2,7 kPa/ při 40 °C. Získá se 0,32 g bílé pěny, která se čistí chromatografií na 30 g kysličníku hlinitého /0,12 až 0,15 mm/, umístěného v koloně o průměru 1,5 cm /eluční činidlo: methylenchlorid-methanol, 95 : 5 obj./ a odebírají se frakce po 10 ml. Frakce 7 až 15 se spojí a odpaří k suchu za sníženého tlaku /2,7 kPa/ při teplotě okolo 40 °C. Získá se 0,12 g 3-terc.-butoxykarboxylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-7beta,10beta-bis-/(3-dimethylaminopropyl)karbamoyloxy/-9-oxo-11-taxen-13alfa-ylu v podobě bílé pěny, která má tyto charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ / c = 0,75; \text{methanol/}$;

spektrum NMR /400 MHz; CDCl₃/:

delta /ppm/: 1,17 /s, 3H : -CH₃ 16 nebo 17/; 1,20 /s, 3H : -CH₃ 16 nebo 17/; 1,36 /s, 9H : C/CH₃/₃/; 1,6 až 1,8 /mt, 4H : -NHCH₂CH₂CH₂N/CH₃/₂/; 1,78 /s, 3H : -CH₃ 19/; 1,83 /mt, 1H : -/CH/-H 6/; 1,96 /s, 3H : -CH₃ 18/; 2,26 /s, 6H : -N/CH₃/₂/; 2,36 /s, 3H : -COCH₃/; 2,2 až 2,6 /mt, 6H : -CH₂- 14 a -CH₂-N/CH₃/₂/; 2,66 /mt, 1H : -/CH/-H 6/; 3,24 /mt, 4H : -NHCH₂CH₂-CH₂N/CH₃/₂/; 3,92 /d, 1H, J=7 : -H 3/; 4,16 a 4,3 /2d, 1H každý, J=8 : -CH₂- 20/; 4,62 /s široký, 1H : -H 2'/; 4,93 /d, 1H, J=9 : -H 5/; 5,27 /mt, 1H : -H 3'/; 5,4 /mt, 1H : -H 7/; 5,48 a 5,76 2 mt, 1H každý : -NHCH₂CH₂CH₂N/CH₃/₂/; 5,55 /d široký, 1H : -NHCOOC/CH₃/₃/; 5,64 /d, 1H, J=7 : -H 2/; 6,16 /t široký, 1H, J=9 : -H 13/; 6,32 /s, 1H : -H 10/; 7,3 až 7,5 /mt, 5H : -C₆-H₅ 3'/; 7,5 /t, 2H, J=7,5 : -OCOC₆H₅ /-H 3 a H 5//; 7,61 /t, 1H, J=7,5 : -OCOC₆H₅ /-H 4//; 8,1 /d, 2H, J=7,5 : -OCOC₆H₅ /-H 2 a -H 6//.

K roztoku 10,6 mg 3-terc.-butoxykarboxylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-

-epoxy-1-hydroxy-7beta,10beta-bis-/(3-dimethylaminopropyl)-
karbamoyloxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-ylu, získaného výše, v
0,2 ml 0,1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, se přidá 0,4
ml destilované vody a vzniklý roztok se lyofilizuje. Získá se
tak 10 mg dihydrochloridu 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hy-
droxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-
-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-7beta,10beta-bis-/(3-dimethylamino-
propyl)karbamoyloxy/-9-oxo-11-taxen-13alfa-ylu, který má tyto
charakteristiky:

spektrum NMR /400 MHz; D₂O/CH₃COOD, 90 : 10 obj./:

delta /ppm/: 0,85 /s, 3H : -CH₃ 16 nebo 17/; 0,9 /s, 3H :
-CH₃ 16 nebo 17/; 1,10 /bs, 9H : -C/CH₃/₃/; 1,5 /s, 3H : -CH₃
19/; 1,6 až 1,8 /m, 10H : -CH₃ 18, -NHCH₂CH₂CH₂N/CH₃/₂, -CH₂-
14, -/CH/-H 6/; 2,10 /s, 3H : -COCH₃/; 2,3 /m, 1H : -/CH/- H
6 /; 2,65/2s, 6H každý: -N/CH₃/₂/; 2,8 až 3,1 /vbm, 8H : -CH₂N-
/CH₃/₂, -NHCH₂CH₂CH₂N/CH₃/₂/; 3,6 /bd, 1H : -H 3/; 4 a 4,15
/2d, AB, 2H : -CH₂- 20/; 4,40 /bd, 1H : -H 2'/; 4,70 /vbs, 1H :
-H 3'/; 4,90 /bd, 1H : -H 5/; 5,10 /bdd, 1H : -H 7/; 5,35 /bd,
1H : -H 2'/; 4,70 /vbs, 1H : -H 3'/; 4,90 /bd, 1H : -H 5/;
5,10 /bdd, 1H : -H 7/; 5,35 /bd, 1H : -H 2/; 5,8 /bt, 1H : -H
13/; 6,05 /s, 1H : -H 10/; 7,0 až 7,25 /mt, 5H : -C₆H₅ 3'/;
7,4 /t, 2H, J=7,5 : -OCOC₆H₅/-H 3 a -H 5//; 7,5 /t, 1H, J=7,5 :
-OCOC₆H₅/-H 4//; 7,80 /d, 2H, J=7,5 : -OCOC₆H₅/-H 2 a -H 6//.

Příklad 6

Analogickým postupem jako v příkladu 5, ale s použitím
1,18 g 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropioná-
tu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydro-
xy-9-oxo-7beta, 10beta-bis-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-
-11-taxen-13alfa-ylu a 1,6 g 3-/4-methylpiperazino/-propyl-
aminu se získá 1,1 g 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-
-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-
-epoxy-1-hydroxy-7beta,10-beta-bis- $\left\{ \begin{array}{l} /3-(4\text{-methylpiperaziny})- \\ -\text{propyl/karbanoyloxy} \end{array} \right\}$ -9-oxo-11-taxen-13alfa-ylu v podobě bílé
pěny, která má tyto charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -22,9^\circ / c = 0,51$; methanol/
spektrum NMR /400 MHz; $CDCl_3$ /
delta /ppm/: 1,24 /s, 3H : $-CH_3$ 16 nebo 17/; 1,28 /s, 3H :
 $-CH_3$ 16 nebo 17/; 1,4 /s, 9H : $-C/CH_3/3/$; 1,6 až 1,85 /mt,
4H : $-CONHCH_2CH_2CH_2N=$; 1,83 /s, 3H : $-CH_3$ 19/; 1,87 /ddd,
1H, J=15, 11 a 2 : $-/CH/-H$ 6/; 2,01 /s, 3H : $-CH_3$ 18/; 2,3
až 2,7 /mt, 31H : $-CH_2N/CH_2CH_2/2^NCH_3$, $-COCH_3$ a $-CH_2-$ 14/;
2,7 /mt, 1H : $-/CH/-H$ 6/; 3,15 a 3,45 /mt, 4H : $-OCONECH_2-$
 $CH_2CH_2N=$; 4,0 /d, 1H, J=7 : $-H$ 3/; 4,21 a 4,32 /2d, 1H kaž-
dý, J=8 : $-CH_2-$ 20/; 4,66 /d, 1H, J=2 : $-H$ 2'/; 4,98 /d širo-
ký, 1H, J=9 : $-H$ 5/; 5,28 /mt, 1H : $-H$ 3'/; 5,4 až 5,5 /mt,
2H : $-H$ 7 a $-NHCOOC/CH_3/3/$; 5,7 /d, 1H, J=7 : $-H$ 2/; 6,0 a
6,4 /2 mf, 1H každý : $-NHCH_2CH_2CH_2N=$; 6,21 /t, 1H, J=9 : $-H$
13/; 6,4 /s, 1H : $-H$ 10/; 7,3 až 7,5 /mt, 5H : $-C_6H_5$ 3'/;
7,51 /t, 2H, J=7,5 : $-OCOC_6H_5$ / $-H$ 3 a $-H$ 5//; 7,64 /t, 1H,
J=7,5 : $-OCOC_6H_5$ / $-H$ 4//; 8,12 /d, 2H, J=7,5 : $-OCOC_6H_5$ / $-H$ 2
a $-H$ 6//.

Roztok 0,35 g 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-
-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxi-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-
-epoxy-1-hydroxy-7beta,10beta-bis- $\{3-(4\text{-methylpiperazinyl})-$
propyl/karbamoyloxy $\}$ -9-oxo-11-taxen-13alfa-ylu, získaného výše,
ve 12 ml 0,1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové se lyofilizuje.
Získá se tak 0,365 g tetrahydrochloridu 3-terc.-butoxykarbonyl-
amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxi-2alfa-ben-
zoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-7beta,10beta-bis- $\{3-(4\text{-me-}$
thylpiperazinyl)-propyl/karbamoyloxy $\}$ -9-oxo-11-taxen-13alfa-
-ylu, který má tyto charakteristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ / c = 0,41$; methanol/;

spektrum NMR /400 MHz; D_2O /:

delta /ppm/ : 1,1 /s, 3H : $-CH_3$ 16 ^{nebo} 17/; 1,14 /s, 3H : $-CH_3$
16 nebo 17/; 1,36 /s, 9H : $-C/CH_3/3/$; 1,72 a 1,92 /2s, 3H kaž-
dý: $-CH_3$ 18 a $-CH_3$ 19/; 1,65 až 2,05 /mt, 7H : $-CONHCH_2CH_2CH_2-$
 $N=$, $-CH_2-$ 14 a $-/CH/-H$ 6/; 2,38 /s, 3H : $-COCH_3/$; 2,55 /mt, 1H :
 $-CH/-H$ 6/; 2,92 a 2,94 /2, 6H : $-NCH_3/$; 3,0 až 3,7 /mt, 24H :
 $-OCONECH_2CH_2CH_2N/CH_2CH_2/2^NCH_3/$; 3,79 /d, 1H, J=7 : $-H$ 3/; 4,23

a 4,4 /2d, 1H každý, J=9 : -CH₂- 20/; 4,67 /d, 1H, J=7 : -H 3/;
4,23 a 4,4 /2d, 1H každý, J=9 : -CH₂- 20/; 4,67 /d, 1H,
J=7 : -H 2'/; 4,98 /mf, 1H : -H 3'/; 5,16 /d široký, 1H, J=9 :
-H 5/; 5,33 /dd, 1H, J= 11 a 7 : -H 7/; 5,58 /d, 1H, J=7 :
-H 2/; 6,07 /t, 1H, J=9 : -H 13/; 6,28 /s, 1H : -H 10/; 7,27
/t, 1H, J=7,5 : -C₆H₅ 3' /-H 4//; 7,38 /d, 2H, J=7,5 : -C₆H₅
3' /-H 2 a -H 6//; 7,48 /t, 2H, J=7,5 : -C₆H₅ 3' /-H 3 a -H 5//;
7,67 /t, 2H, J=7,5 : -OCOC₆H₅ /-H 3 a -H 5//; 7,48 /t, 2H,
J=7,5 : -C₆H₅ 3' /-H 3 a -H 5//; 7,67 /t, 2H, J=7,5 : -OCO-
C₆H₅ /-H 3 a -H 5//; 7,78 /t, 1H, J=7,5 : -OCOC₆H₅ /-H 4//;
8,18 /d, 2H, J=7,5 : -OCOC₆H₅ /-H 2 a -H 6//.

Příklad 7

Analogickým postupem jako v příkladu 5, ale s použitím
0,58 g 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropioná-
tu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-
9-oxo-7beta,10beta-bis-/2,2,2-trichlorethoxy/karbonyloxy-
-11-taxen-13alfa-ylu a 0,73 ml 3-morfolinopropylaminu se získá
0,4 g 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-
-2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-
-7beta,10beta-bis-/(3-morfolinopropyl)karbamoyloxy/-9-oxo-11-
-taxen-13alfa-ylu v podobě bílé pěny, která má tyto charakte-
ristiky:

optická otáčivost: $[\alpha]_D^{20} = -24,7^\circ / c = 0,52$; methanol/;

spektrum NMR /400 MHz; CDCl₃/:

delta /ppm/: 1,25 /s, 3H : -CH₃ 16 nebo 17/; 1,28 /s, 3H : -CH₃
16 nebo 17/; 1,41 /s, 9H : -C/CH₃/3/; 1,6 až 1,85 /mt, 4H :
-OCONHCH₂CH₂CH₂N=/; 1,81 /s, 3H : -CH₃ 19/; 1,89 /ddd, 1H, J=15,
11 a 2: -/CH/-H 6/; 2,0 /s, 3H : -CH₃ 18/; 2,36 /mt, 2H : -CH₂-
14/; 2,36 /s, 3H : -COCH₃/; 2,4 až 2,6 /mt, 12H : -CH₂N/CH₂/-
20/; 2,7 /mt, 1H : -/CH/-H 6/; 3,15 až 3,45 /mt, 4H : -OCONH-
CH₂CH₂CH₂N=/; 3,76 /mt, 8H : -CH₂N/CH₂CH₂/20/; 3,98 /d, 1H,
J= 7 : -H 3/; 4,20 a 4,31 /2d, 1H každý, J=8 : -CH₂- 20/; 4,65
/d, 1H, J=2 : -H 2'/; 4,98 /d široký, 1H, J=10 : -H 5/; 5,3
/d široký, 1H, J=9 : -H 3'/; 5,4 /d, 1H, J=9 : -NHCOOC/CH₃/3/;

5,45 /mT, 1H : -H 7/; 5,7 /d, 1H, J=7 : -H 2/; 5,6 až 6,2 /mT, 2H : -NHCH₂CH₂CH₂N=/; 6,22 /t, 1H, J=9 : -H 13/; 6,38 /s, 1H : -H 10/; 7,3 až 7,5 /mT, 5H : -C₆H₅ 3'/; 7,51 /t, 2H, J=7,5 : -OCOC₆H₅/-H 3 a -H 5//; 7,62 /t, 1H, J=7,5 : -OCOC₆H₅/-H 4//; 8,11 /d, 2H, J=7,5 : -OCOC₆H₅/-H 2 a -H 6//.

K roztoku 11,5 mg 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-7beta,10beta-bis-/(3-morfolinopropyl)karbamoyloxy/-9-oxo-11-taxen-13alfa-ylu, získaného výše, v 0,2 ml 0,1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, se přidá 0,4 ml destilované vody a získaný roztok se lyofilizuje. Získá se tak 12 mg dihydrochloridu 3-terc.-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu-/2R,3S/ 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-7beta,10beta-bis-/(3-morfolinopropyl)karbamoyloxy/-9-oxo-11-taxen-13alfa-ylu, který má tyto charakteristiky:

spektrum NMR /400 MHz; D₂O/CH₃COOD, 90 : 10 obj./:

delta /ppm/: 0,85 /s, 3H : -CH₃ 16 nebo 17/; 0,9 /s, 3H : -CH₃ 16 nebo 17/; 1,1 /s, 9H : -C/CH₃/3/; 1,5 /s, 3H : -CH₃ 19/; 1,6 až 1,8 /m, 10H : -CH₃ 18, -OCCNECH₂CH₂CH₂N=, -CH₂- 14, -/CH/-H 6/; 2,1 /s, 3H : -COCH₃/; 2,3 /m, 1H : -/CH/-H 6/; 2,8 až 3,10 /vbm, 12H : -CH₂N/CH₂CH₂/2O/; 3,3 /bm, 4H : -OCCNECH₂CH₂CH₂N=/; 3,6 /bm, 4H : -CH₂N/CH₂CH₂/2O/; 3,85 /bm, 4H : -CH₂N/CH₂CH₂/2O/; 4 a 4,15 /bd, AB, 2H : -CH₂- 20/; 4,4 /bd, 1H : -H 2'/; 4,75 /bs, 1H : -H 3'/; 4,9 /bd, 1H : -H 5/; 5,1 /bdd, 1H : -H 7/; 5,35 /bd, 1H : -H 2/; 5,8 /bt, 1H : -H 13/; 6,04 /s, 1H : -H 10/; 7,0 až 7,25 /m, 5H : -C₆H₅ 3'/; 7,4 /t, 2H, J=7,5 : -OCOC₆H₅ /-H 3 a -H 5//; 7,52 /t, 1H, J=7,5 : -OCOC₆H₅ /-H 4//; 7,8 /d, 2H, J=7,5 : -OCOC₆H₅ /-H 2 a -H 6//.

Nové sloučeniny obecného vzorce Ia vykazují zajímavé biologické účinky.

Nové sloučeniny obecného vzorce Ia projevují signifikantní aktivitu při abnormální proliferaci buněk a mají terapeutické vlastnosti, umožňující léčbu chorob s patologickými stavy, které souvisí s abnormální proliferací buněk. Patologické

stavy zahrnují abnormální proliferaci buněk maligních nebo normálních v různých tkáních a/nebo orgánech, včetně tkáně svalů, kostí nebo spojovacích tkání, pokožky, mozku, plic, pohlavních orgánů, lymfatického systému, ledvin, buněk prsu nebo krevních buněk, jater, zažívacího ústrojí, pankreatu a štítné žlázy nebo nadledvinek. Tyto patologické stavy mohou rovněž zahrnovat psoriázu, solidní tumory, rakovinu vaječnicků, dělohy, mozku, prostaty, tlustého střeva, žaludku, ledvin nebo varlat, Kaposiho sarkom, cholangiokarcinom, choriokarcinom, neuroblastom, Wilmsův tumor, Hodgkinovu chorobu, melanomy, mnohočetné myelomy, chronickou lymfocytární leukemii, akutní nebo chronické granulocytární lymfomy. Nové sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné zejména v terapii rakoviny vaječnicků. Sloučeniny podle vynálezu jsou upotřebitelné k prevenci nebo zpomalení projevů nebo obnovení patologických stavů nebo k jejich terapii.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být aplikovány nemocným v různých formách, přizpůsobených zvolenému způsobu podání, což je s výhodou podání parenterální. Tento způsob podání zahrnuje intravenózní, intraperitoneální, intramuskulární nebo subkutánní. Nejvýhodnější je aplikace intraperitoneální nebo intravenózní.

Tento vynález se rovněž týká farmaceutických kompozic, které obsahují nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce Ia v množství, které je dostačující k použití v terapii humánní nebo veterinární. Kompozice mohou být připravovány obvyklými metodami s použitím jedné nebo více farmaceuticky přijatelných pomocných látek, nosičů nebo excipientů. Obvyklé nosiče zahrnují zředovadla, sterilní vodná prostředí a různá netoxická rozpouštědla. S výhodou jsou kompozice k dispozici v podobě vodných roztoků nebo suspenzí, injekčních roztoků, které mohou obsahovat emulgátory, barviva, konzervační látky nebo stabilizátory.

Volba pomocných látek nebo excipientů závisí na rozpustnosti a chemických vlastnostech sloučeniny, na zamýšleném způsobu aplikace a dobrých farmaceutických zkušenostech.

Pro parenterální aplikaci se používají sterilní roztoky vodné nebo nevodné. Pro přípravu roztoků nebo suspenzí nevodných je možné použití přírodních rostlinných olejů, například oleje olivového, sezamového nebo parafinového nebo injektabilních organických esterů, jako ethyloleátu. Sterilní vodné roztoky mohou sestávat z roztoků farmaceuticky přijatelných solí ve vodě. Vodné roztoky vyhovují pro intravenózní aplikaci, když je hodnota pH vhodně nastavena a je zajištěna isotonie, například dostatečným množstvím chloridu sodného nebo glukosy. Sterilizaci lze zajistit zahříváním nebo jakýmkoliv jiným způsobem, který kompozici nezmění.

Rozumí se, že všechny produkty jako součásti kompozic podle vynálezu, musí být čisté a v použitých množstvích netoxické.

Kompozice by měly obsahovat alespoň 0,01 % terapeuticky účinné látky. Množství účinné látky v kompozici je takové, které by mohlo být předepsáno při obvyklém dávkování. Účelně se kompozice připravují tak, aby jednotková dávka obsahovala asi od 0,01 až do 1000 mg účinné látky, jde-li o parenterální aplikaci.

Léčebný zásah může být realizován zároveň s dalšími léčebnými zásahy, včetně antineoplastických léčiv, monoklonálních protilátek, imunologických preparátů nebo radioterapie nebo modifikátorů biologických odpovědí. Modifikátory odpovědí zahrnují, ovšem bez omezení jen na uvedené, lymfokiny a cytokiny, jako interleukiny, interferony /alfa, beta nebo delta/ a TNF. Z dalších chemoterapeutik, použitelných při terapii poruch, způsobených abnormální proliferací buněk, lze uvést, bez omezení jen na ně, alkylční činidla, jako dusíkaté yperity, mechloreタミン, cyklofosfamid, melfalan a chlorambucil, alkylsulfonáty, jako busulfan, nitrosomočoviny, jako karmustin, lomusin, semustin a streptozocin, triazeny, jako dekarbazin, antimetabolity, například analoga kyseliny listové, jako methotrexat, analoga pyrimidinu, jako fluoruracil a cytarabin, analoga purinů, jako merkaptopurin a thioguanin,

přírodní produkty, například alkaloidy vinky, jako vinblastin, vindristin a vendesin, epipodofylotoxiny, jako etoposid a teniposid, antibiotika, jak daktinomycin, daunorubicin, doxorubicin, bleomycin, plikamycin a mitomycin, enzymy, jako L-asparagináza, různé další látky, jako komplexní sloučeniny platiny, například cisplatina, substituované močoviny, například hydroxymočovina, deriváty methylhydrazinu, jako prokarbazin, adrenokortikoidní inhibitory, jako mitotan a aminoglutethimid, hormony a antagonisti, jako adrenokortikosteroidy, například prednison, progestageny, jako kaproát hydroxyprogesteronu, acetát methoxyprogesteronu a acetát megestrolu, estrogeny, jako diethylstilbestrol a ethinylestradiol, antiestrogeny, jako tamoxifen, androgeny, jako testosteronpropionát a fluoxymesteron.

Dávky používané k realizaci metod podle vynálezu jsou takové, které dovolují aplikaci profylaktickou nebo maximální odpověď terapeutickou. Dávky se ~~se~~ obměňují podle způsobu aplikace, zvoleného produktu a vlastností léčeného subjektu. Obecně jsou dávky takové, které jsou terapeuticky účinné při terapii poruch, způsobených abnormální proliferací buněk. Účinné látky podle vynálezu se mohou podávat tak, jak je to potřebné, aby se dostavil žádaný terapeutický efekt. Některé choroby mohou reagovat rychle na dávky vysoké nebo nízké, pak je zapotřebí se postarat o nízké udržovací dávky nebo ustát v aplikaci. Obecně se nízké dávky podávají na začátku léčby, a pokud je to potřebné, podávají se dávky stále vyšší, až se dosáhne optimálního účinku. U jiných chorob může být prospěšné aplikovat dávky jednou až osmkrát denně, s výhodou jednou až čtyřikrát denně, podle fyziologických potřeb příslušné choroby. Je rovněž možné podávat některým pacientům jenom jednu, nejvýše dvě dávky denně.

U člověka se počítá obvykle s dávkami v rozmezí od 0,01 až do 200 mg/kg. Při intraperitoneální aplikaci se uvažují obvykle dávky v rozmezí od 0,1 až do 100 mg/kg, s výhodou v rozmezí od 0,5 až do 50 mg/kg, nejvýhodněji v rozmezí od 1 až

do 10 mg/kg. Při intravenózní aplikaci se uvažují dávky v rozmezí od 0,1 až do 50 mg/kg, s výhodou v rozmezí od 0,1 až do 5 mg/kg, nejvýhodněji v rozmezí od 1 až do 2 mg/kg. Je samozřejmé, že při volbě nejvhodnějšího dávkování je nutno brát v úvahu způsob aplikace, hmotnost pacienta, jeho celkový zdravotní stav, jeho věk a všechny faktory, které by mohly mít vliv na účinnost léčení.

Následující příklad ilustruje jednu kompozici podle vynálezu.

Příklad

V 1 ml Emulphoru EL 620 a 1 ml ethanolu se rozpustí 40 mg produktu získaného podle příkladu 1 a roztok se potom zředí přídavkem 18 ml fyziologického séra.

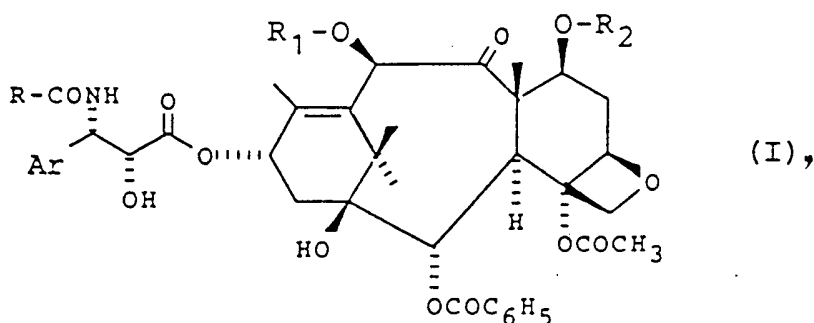
Kompozice se aplikuje ve formě infuze s fyziologickým roztokem v průběhu 1 h.

Průmyslová využitelnost

Nové deriváty analogů taxolu podle vynálezu prokázaly použitelnou účinnost při léčení různých novotvarů, a to jednak samotné, popřípadě v kombinaci s dalšími účinnými látkami a ve vhodné aplikační formě.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nové deriváty analogů taxolu obecného vzorce I



ve kterém značí:

Ar arylovou skupinu,

R skupinu obecného vzorce II



/II/,

ve kterém R_7 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu, obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu, obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu, obsahující 4 až 6 atomů uhlíku nebo bicykloalkylovou skupinu, obsahující 7 až 10 atomů uhlíku, přičemž tyto skupiny mohou být popřípadě substituovány jedním nebo více substituenty, které jsou vybrány z atomů halogenů a hydroxylových skupin, alkyloxyskupin, obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupin, kde každá alkylová součást obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, zbytků piperidinu, morfolinu nebo 1-piperazinu, který je popřípadě substituován v poloze 4 alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenylalkylovou skupinou, která má v alkylové součásti 1 až 4 atomy uhlíku, dále z cykloalkylových skupin, obsahujících 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylových skupin, obsahujících 4 až 6 atomů uhlíku, fenylových skupin, kyanových skupin, karboxylových nebo alkyloxykarbonylových skupin, ve kterých alkylová součást obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo více atomy nebo skupinami, které jsou vybrány z atomů halogenů a alkylových skupin, obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxylových skupin, obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo zbytek dusíkatého heterocyklu, nasyceného nebo nenasyceného, obsahujícího 4 nebo 6 členů a popřípadě substituovaného jednou nebo více alkylovými skupinami, které obsahují 1 až 4 atomy uhlíku,

přičemž se rozumí, že cykloalkylové, cykloalkenylové nebo bicykloalkylové skupiny mohou být popřípadě substituovány jednou nebo více alkylovými skupinami, které obsahují 1 až 4 atomy uhlíku,

substituenty R_1 a R_2 , stejné nebo rozdílné, značí atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce III



ve kterém substituenty R_3 a R_4 , stejné nebo rozdílné, značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, který je popřípadě substituován:

- a/ skupinou hydroxylovou, karboxylovou, alkyloxykarbonylovou, jejíž alkylová součást obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a která je popřípadě substituována fenylovou skupinou,
- b/ skupinou obecného vzorce IV



ve kterém substituenty R_5 a R_6 , stejné nebo rozdílné, značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, anebo substituenty

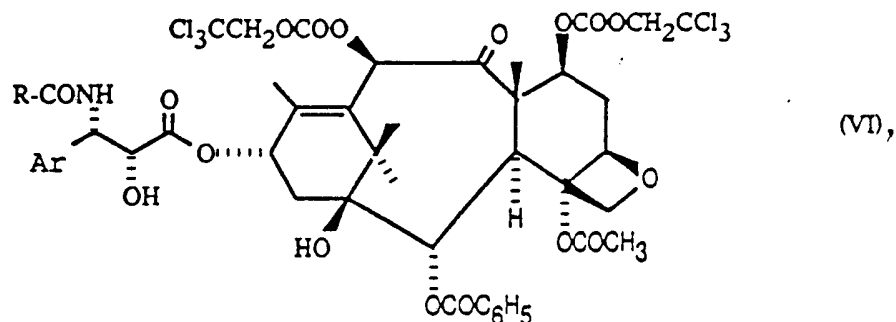
R_5 a R_6 , spolu spojeny, tvoří s atomem dusíku, na který jsou vázány, nasycený nebo nenasycený, pěti- nebo šestičlenný heterocyklus, který popřípadě obsahuje druhý heteroatom, vybraný z atomů dusíku, který je popřípadě substituován alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo benzylovou skupinou, kyslíku nebo síry, anebo substituenty R_3 a R_4 , spolu spojeny, tvoří s atomem dusíku, na který jsou vázány, nasycený nebo nenasycený, pěti- nebo šestičlenný heterocyklus, který popřípadě obsahuje druhý heteroatom, vybraný z atomů dusíku, který je popřípadě substituován alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu, kyslíku nebo síry, přičemž se rozumí, že nejméně jeden ze substituentů R_1 nebo R_2 značí skupinu obecného vzorce III,

a rovněž, pokud existují, jejich adiční soli s kyselinami.

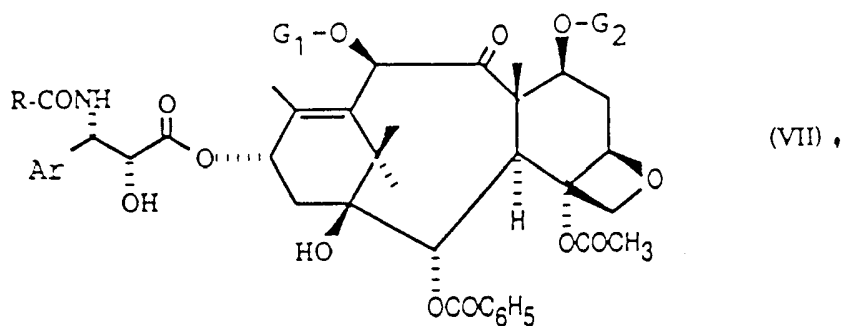
2. Způsob přípravy nových derivátů podle nároku 1, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že se působí aminem obecného vzorce V



ve kterém substituenty R_3 a R_4 mají význam uvedený v nároku 1, na derivát taxanu obecného vzorce VI



ve kterém R a Ar mají význam uvedený v nároku 1, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII



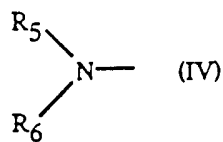
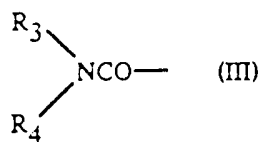
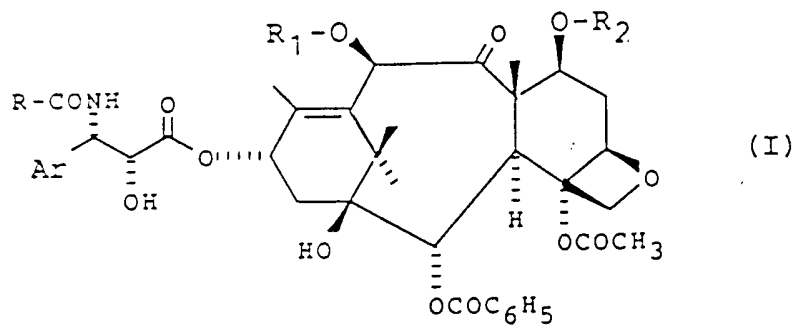
ve kterém R a Ar mají význam uvedený výše, substituenty G_1 a G_2 značí každý skupinu obecného vzorce II nebo chránicí skupinu CCl_3CH_2OCC- , přičemž se rozumí, že nejméně jeden z substituentů G_1 a G_2 značí skupinu obecného vzorce II, načež následuje, pokud je to žádoucí, náhrada jedné nebo více chránicích skupin CCl_3CH_2OCC- atomem vodíku, oddělení produktů obecného vzorce I z jejich směsi a izolace získaného produktu popřípadě ve formě soli.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se působí aminem obecného vzorce I na derivát taxanu obecného vzorce III v prostředí netečného organického rozpouštědla, jako je halogenovaný alifatický uhlovodík, například methylenchlorid, při teplotě v rozmezí od $0^\circ C$ až k teplotě varu reakční směsi.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se náhrada chránicí skupiny 2,2,2-trichlorethoxykarbonylové atomem vodíku provádí působením zinku v kyselině octové, popřípadě v přítomnosti methanolu, při teplotě v rozmezí od 30 až do $80^\circ C$.

5. Farmaceutická kompozice v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje dostatečné množství sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými netečnými nebo farmakologicky účinnými zředovadly nebo pomocnými látkami.

Wzorce pro anotaci /I, III IV/

*Amil*