



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61882 (13) C2

(51) 7 C07D305/14, A61K31/335

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТАКСОЇДИ, СПОСОБИ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇХ МІСТИТЬ

1

2

(21) 97094763  
(22) 25 03 1996  
(24) 15 12 2003  
(86) PCT/FR96/00441, 25 03 1996(31) 95/03545  
(32) 27 03 1995(33) FR  
(31) 95/15381(32) 22 12 1995  
(33) FR

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р

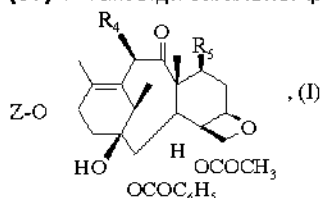
(72) Бушар Херве, FR, Бурзат Жан-Домінік, FR,  
Коммерсон Ален, FR

(73) Авентіс Фарма С А, FR

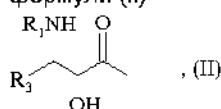
(56) WO 9418164, 18 08 1994

EP 0639577 B1, 22 02 1995

(57) 1 Таксоїди загальної формули (I)



в якій

Z означає атом водню або радикал загальної  
формули (II)

в якій

R<sub>1</sub> означає бензоільний радикал, можливо,  
заміщений одним або кількома, однаковими або  
різними атомами чи радикалами, що вибирають  
серед атомів галогену та алкільних радикалів з 1-4  
атомами вуглецю, алкоксильних радикалів з 1-4  
атомами вуглецю або трифторметильного  
радикала, теноільний чи фуриільний радикал або  
радикалR<sub>2</sub>- O-CO-де R<sub>2</sub> означає- алкільний радикал з 1-8 атомами вуглецю,  
алкенільний радикал з 2-8 атомами вуглецю,  
алкінільний радикал з 3-8 атомами вуглецю,  
циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю,  
циклоалкенільний радикал з 4-6 атомами вуглецю,біциклоалкільний радикал з 7-10 атомами  
вуглецю, причому ці радикали можуть бути  
заміщені одним або кількома замісниками, що  
вибирають серед атомів галогену та  
гідроксильного радикала, алкоксильного радикала  
з 1-4 атомами вуглецю, діалкіламіно-радикала,  
кожна алкільна частина якого містить 1-4 атоми  
вуглецю, піперидино-радикала, морфоліно-  
радикала, піперазин-1-ільного радикала (можливо,  
заміщеного в положенні 4 алкільним радикалом з  
1-4 атомами вуглецю або фенілапкільним  
радикалом, алкільна частина якого містить 1-4  
атоми вуглецю), циклоалкільного радикала з 3-6  
атомами вуглецю, циклоалкенільного радикала з  
4-6 атомами вуглецю, фенільного радикала  
(можливо, заміненого одним або кількома  
атомами або радикалами, що вибирають серед  
атомів галогену та алкільних радикалів з 1-4  
атомами вуглецю або алкоксильних радикалів з 1-4  
атомами вуглецю), ціано-радикала, карбоксилу  
чи алкоксикарбонілу, алкільна частина якого  
містить 1-4 атоми вуглецю,- фенільний або α- чи β-нафтильний радикал,  
можливо, замінений одним або кількома атомами  
або радикалами, що вибирають серед атомів  
галогену та алкільних радикалів з 1-4 атомами  
вуглецю або алкоксильних радикалів з 1-4  
атомами вуглецю,- гетероциклічний ароматичний п'ятичленний  
радикал, який вибирають серед фурильного та  
тінільного радикалів,- гетероциклічний насичений радикал з 4-6  
атомами вуглецю, можливо, замінений одним або  
кількома алкільними радикалами з 1-4 атомами  
вуглецю,R<sub>3</sub> означає лінійний або розгалужений алкільний  
радикал з 1-8 атомами вуглецю, лінійний або  
розгалужений алкенільний радикал з 2-8 атомами  
вуглецю, лінійний або розгалужений алкінільний  
радикал з 3-8 атомами вуглецю, циклоалкільний  
радикал з 3-6 атомами вуглецю, фенільний або  
α- чи β-нафтильний радикал, можливо,  
замінений одним або кількома атомами або  
радикалами, що вибирають серед атомів галогену  
та алкільних, алкенільних, алкінільних, арильних,  
аралкільних, алкоксильних, алкілтіо-, арилокси-,  
арилтіо-, гідроксильного, гідроксіалкільного,

(13) C2

(11) 61882

(19) UA

меркапто-, формільного, ацильного, ациламіно-, ароіламіно-, алкоксикарбоніламіно-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксильного, алкоксикарбонільного, карбамоільного, алкілкарбамоільного, діалкілкарбамоільного, ціано-, нітро- та трифторметильного радикалів, або гетероциклічний ароматичний п'ятичленний радикал, який містить один чи декілька однакових чи різних гетероатомів, що вибирають серед атомів азоту, кисню або сірки та, можливо, заміщений одним чи декількома, однаковими чи різними замісниками, що вибирають серед атомів галогену та алкільних, арильних, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, алкоксикарбоніламіно-, ацильного, арилкарбонільного, ціано-, карбоксильного, карбамоільного, алкілкарбамоільного, діалкілкарбамоільного або алкоксикарбонільного радикалів, за умови, що у замісниках фенільного,  $\alpha$ - чи  $\beta$ -нафтильного та ароматичних гетероциклічних радикалів, алкільні радикали та алкільні частини інших радикалів містять 1-4 атоми вуглецю, та що алкенільні та алкінільні радикали містять 2-8 атомів вуглецю, а арильними радикалами є фенільні або  $\alpha$ - чи  $\beta$ -нафтильні радикали,

$R_4$  означає

- алканоліоксильний радикал, алканолільна частина якого містить 2-6 атомів вуглецю у лінійному або розгалуженому ланцюзі, за винятком ацетильного радикала, алкеноліокси-радикал, алкеноільна частина якого містить 3-6 атомів вуглецю у лінійному або розгалуженому ланцюзі, алкіноліокси-радикал, алкіноільна частина якого містить 3-6 атомів вуглецю у лінійному або розгалуженому ланцюзі, причому ці радикали можуть бути заміщені одним або кількома атомами галогену або алкоксильним радикалом з 1-4 атомами вуглецю, алкілтіо-радикалом з 1-4 атомами вуглецю, карбоксильним радикалом, алкілоксикарбонільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, ціаногрупою, карбамоільним радикалом, N-алкілкарбамоільним радикалом або N,N-діалкілкарбамоїлом, кожна алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, або разом з атомом азоту, з яким вона пов'язана, утворює насичений п'яти або шестичленний гетероциклічний радикал, що, можливо, містить другий гетероатом, що вибирають серед атомів кисню, сірки або азоту, можливо, заміщений алкільним радикалом з 1-4 атомами вуглецю або фенільним радикалом або фенілалкільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю,

- циклоалканоліоксильний радикал, циклоалканолільна частина якого містить 4-8 атоми вуглецю, або циклоалкеноліокси-радикал, циклоалкеноільна частина якого містить 4-8 атоми вуглецю,

- бензоліокси-радикал або гетероциклікарбонілокси-радикал, гетероциклічна частина якого є ароматичним п'яти- або шестичленним гетероциклом, що містить один або декілька гетероатомів, які вибирають серед атомів кисню, сірки або азоту,

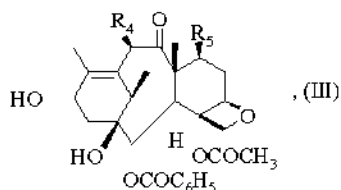
$R_5$  означає

- алкоксильний радикал з 1-6 атомами вуглецю у лінійному або розгалуженому ланцюзі (можливо, заміщений алкоксильним радикалом з 1-4 атомами вуглецю), алкеноліокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю, алкіноліокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю, циклоалкокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю, циклоалкеноліокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю, причому ці радикали можуть бути заміщені одним або кількома атомами галогену або алкоксильним радикалом з 1-4 атомами вуглецю, алкілтіо-радикалом з 1-4 атомами вуглецю, карбоксильним радикалом, алкілоксикарбонільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, ціаногрупою, карбамоільним радикалом, N-алкілкарбамоільним радикалом або N,N-діалкілкарбамоїлом, кожна алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, або разом з атомом азоту, з яким вона пов'язана, утворює насичений п'яти- або шестичленний гетероциклічний радикал, що, можливо, містить другий гетероатом, що вибирають серед атомів кисню, сірки або азоту, можливо, заміщений алкільним радикалом з 1-4 атомами вуглецю або фенільним радикалом або фенілалкільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю

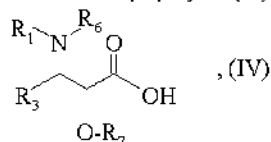
2 Таксоіди за п 1, де Z означає атом водню або радикал загальної формули (II), в якій  $R_1$  означає бензолільний радикал або радикал  $R_2-O-CO-$ , де  $R_2$  означає трет-бутильний радикал та  $R_3$  означає алкільний радикал з 1-6 атомами вуглецю, алкенільний радикал з 2-6 атомами вуглецю, циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю, фенільний радикал, можливо, заміщений одним або кількома, однаковими або різними атомами або радикалами, що вибирають серед атомів галогену та алкільних, алкоксильних, діалкіламіно-, ациламіно-, алкоксикарбоніламіно- або трифторметильного радикалів, або 2-фурильний, 3-фурильний, 2-тієнільний, 3-тієнільний, 2-тіазолільний, 4-тіазолільний або 5-тіазолільний радикал, та  $R_4$  означає алкілоксиацетокси-радикал, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, циклоалканоліоксильний радикал, циклоалканолільна частина якого містить 4-8 атомів вуглецю, піридилкарбонілоксильний радикал, та  $R_5$  означає лінійний або розгалужений алкоксильний радикал з 1-6 атомами вуглецю

3 Таксоіди за п 1, де Z означає атом водню або радикал загальної формули (II), в якій  $R_1$  означає бензолільний радикал або радикал  $R_2-O-CO-$ , де  $R_2$  означає трет-бутильний радикал, та  $R_3$  означає ізобутильний, ізобутенільний, бутенільний, циклогексильний, фенільний, 2-фурильний, 3-фурильний, 2-тієнільний, 3-тієнільний, 2-тіазолільний, 4-тіазолільний або 5-тіазолільний радикал,  $R_4$  означає метоксиацетокси-, циклопропілкарбонілокси-, циклопентилкарбонілокси-, піридил-2-карбонілокси- або піридил-3-карбонілокси-радикал, та  $R_5$  являє собою метокси-радикал

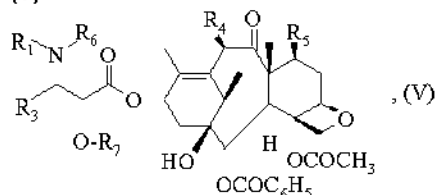
4 Спосіб одержання таксоїдів, описаних у будь-якому з пп 1, 2 або 3, де Z означає радикал загальної формули (II), який відрізняється тим, що етерифікують продукт загальної формули (III)



в якій  $R_4$  та  $R_5$  мають значення, вказані в будь-якому з пп 1, 2 або 3, впливаючи кислотою загальної формули (IV)



в якій  $R_1$  та  $R_3$  мають вищевказані значення, та або  $R_6$  означає атом водню, та  $R_7$  означає захисну для гідроксильної функції групу, або  $R_6$  та  $R_7$  разом утворюють насичений п'яти- чи шестичленний гетероцикл, або похідним цієї кислоти для одержання складного ефіру загальної формули (V)



в якій  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  та  $R_7$  мають вищевказані значення, з подальшою заміною захисних груп  $R_7$  та/або  $R_6$  та  $R_7$  атомами водню

5 Спосіб за п 4, який відрізняється тим, що етерифікацію здійснюють за допомогою кислоти загальної формули (IV) у присутності конденсаційного агента та агента активації в органічному розчиннику при температурі від  $-10^\circ\text{C}$  до  $90^\circ\text{C}$

6 Спосіб за п 4, який відрізняється тим, що етерифікацію здійснюють за допомогою кислоти загальної формули (IV) у формі симетричного ангідриду, працюючи в присутності агента активації в органічному розчиннику при температурі від  $0^\circ\text{C}$  до  $90^\circ\text{C}$

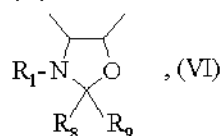
7 Спосіб за п 4, який відрізняється тим, що етерифікацію здійснюють за допомогою кислоти загальної формули (IV) у формі галоідангідриду або у формі змішаного ангідриду з аліфатичною або ароматичною кислотою, можливо, отриманого *in situ*, в присутності основи, працюючи в органічному розчиннику при температурі від  $0^\circ\text{C}$  до  $80^\circ\text{C}$

8 Спосіб за п 4, який відрізняється тим, що заміну захисних груп  $R_7$  та/або  $R_6$  та  $R_7$  атомами водню здійснюють, в залежності від їх природи, таким чином

1) коли  $R_6$  означає атом водню та  $R_7$  означає захисну для гідроксильної функції групу, заміну захисних груп на атоми водню здійснюють за допомогою неорганічної або органічної кислоти, використовуючи її індивідуально або у вигляді суміші, працюючи в органічному розчиннику, який вибирають серед спиртів, простих та складних ефірів, аліфатичних вуглеводнів, аліфатичних галогенованих вуглеводнів, ароматичних

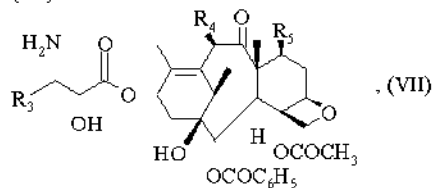
вуглеводнів або нітрилів, при температурі від  $-10^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$ ,

2) коли  $R_6$  та  $R_7$  разом утворюють насичений п'яти- або шестичленний гетероцикл загальної формули (VI)

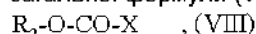


де  $R_1$  має вказане вище значення,  $R_8$  та  $R_9$ , однакові чи різні, означають атом водню або алкільний радикал з 1-4 атомами вуглецю, або ароматильний радикал, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, а арильна частина переважно означає фенільний радикал, можливо, заміщений одним або кількома алкоксильними радикалами з 1-4 атомами вуглецю, або арильний радикал, що означає фенільний радикал, можливо, заміщений одним або кількома алкоксильними радикалами з 1-4 атомами вуглецю, або  $R_8$  означає алкоксильний радикал з 1-4 атомами вуглецю або тригалогенметильний радикал, як-то трихлорметил, або фенільний радикал, заміщений тригалогенметильним радикалом, як-то трихлорметил, а  $R_9$  означає атом водню, або  $R_8$  та  $R_9$  разом з атомом вуглецю, з яким вони пов'язані, утворюють 4-7-членний цикл, захисну групу, утворену радикалами  $R_6$  та  $R_7$ , замінюють атомами водню, в залежності від значень  $R_1$ ,  $R_8$ , та  $R_9$ , у такий спосіб

а) коли  $R_1$  означає трет-бутоксикарбонільний радикал,  $R_8$  та  $R_9$ , однакові чи різні, означають алкільний радикал або ароматильний радикал або арильний радикал, або  $R_8$  означає тригалогенметильний радикал або фенільний радикал, заміщений тригалогенметильним радикалом, та  $R_9$  означає атом водню, або  $R_8$  та  $R_9$  разом утворюють 4-7-членний цикл, складний ефір загальної формули (V) обробляють неорганічною або органічною кислотою, у разі необхідності в органічному розчиннику, такому як спирт, з отриманням продукту загальної формули (VII)



де  $R_3$ ,  $R_4$  та  $R_5$  мають вищевказані значення, який ацилюють за допомогою бензоїлхлориду, в котрому фенільне ядро, можливо, є заміщеним, теноїлхлориду, фуроїлхлориду або продукту загальної формули (VIII)

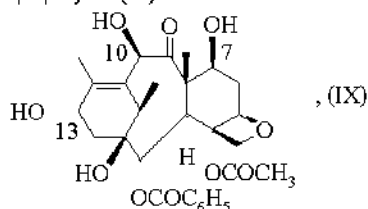


де  $R_2$  має вищевказане значення, а  $X$  означає атом галогену або групу  $-O-R_2$  або  $-O-CO-O-R_2$ , з отриманням продукту загальної формули (I), де  $Z$  означає радикал загальної формули (II),

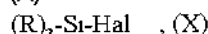
б) коли  $R_1$  означає, можливо, заміщений бензоїльний радикал, теноїльний радикал або фуроїльний радикал, або радикал  $R_2O-CO-$ , в якому  $R_2$  має вищевказане значення,  $R_8$  означає

атом водню або алкоксильний радикал з 1-4 атомами вуглецю або фенільний радикал, заміщений одним чи кількома алкоксильними радикалами з 1-4 атомами вуглецю, і  $R_9$  означає атом водню, заміну утвореної  $R_8$  та  $R_7$  захисної групи атомами водню здійснюють в присутності неорганічної або органічної кислоти, використовуючи її індивідуально або у суміші, в стехіометричній або каталітичній кількості, працюючи в органічному розчиннику, який вибирають серед спиртів, простих та складних ефірів, аліфатичних вуглеводнів, аліфатичних галогенованих вуглеводнів та ароматичних вуглеводнів, при температурі від  $-10^\circ\text{C}$  до  $80^\circ\text{C}$

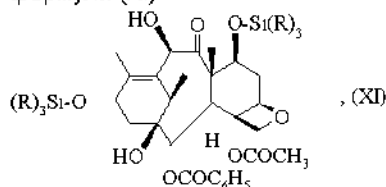
9 Спосіб одержання таксоїду, описаного в будь-якому з пп 1, 2 або 3, в якому Z означає атом водню,  $R_4$  визначено у будь-якому з пп 1, 2 або 3, та  $R_5$  визначено у будь-якому з пп 1, 2 або 3, який **відрізняється** тим, що 10-деацетил-баккатин-III



обробляють силілгалогенідом загальної формули (X)



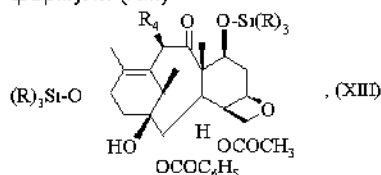
в якій R, однакові або різні, означають алкільний радикал з 1-4 атомами вуглецю, можливо, заміщений фенільним радикалом, циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю або фенільний радикал, та одержують продукт загальної формули (XI)



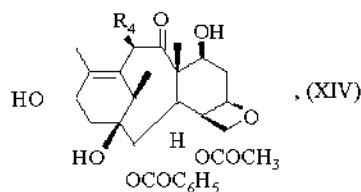
в якій R має вищезгадане значення, який потім обробляють продуктом загальної формули (XII)



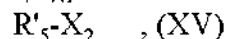
в якій  $R'_4$  означає такий радикал, що  $R'_4\text{-O-}$  є ідентичним радикалу  $R_4$ , що має згадане у будь-якому з пп 1, 2 або 3 значення, та  $X_1$  являє собою атом галогену, для одержання продукту загальної формули (XIII)



в якій R та  $R_4$  мають вищезгадані значення, з подальшим заміщенням силілованих захисних груп одержаної сполуки на атоми водню, одержуючи продукт загальної формули (XIV)

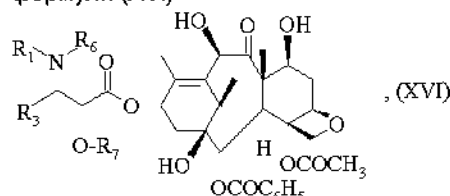


в якій  $R_4$  має вищезгадане значення, котрий селективно етерифікують в положенні 7, діючи продуктом загальної формули (XV)

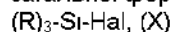


в якій  $R'_5$  означає такий радикал, що  $R'_5\text{-O-}$  є ідентичним радикалу  $R_5$ , що має згадане у будь-якому з пп 1, 2 або 3 значення, та  $X_2$  являє собою атом галогену або реакційноздатний залишок складного ефіру, та одержують сполуку загальної формули (I), де Z являє собою атом водню

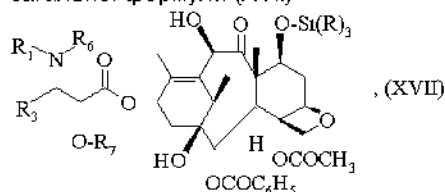
10 Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп 1, 2 або 3, в якій Z означає радикал загальної формули (II),  $R_4$  визначено у будь-якому з пп 1, 2 або 3, та  $R_5$  визначено у будь-якому з пп 1, 2 або 3, який **відрізняється** тим, що сполуку загальної формули (XVI)



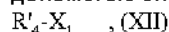
в якій  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  та  $R_7$  мають згадані у будь-якому з пп 1, 2, 3 або 4 значення, обробляють сполукою загальної формули (X)



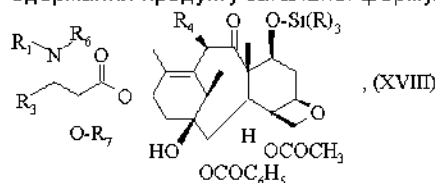
в якій R, однакові або різні, означають алкільний радикал з 1-4 атомами вуглецю, можливо, заміщений фенільним радикалом, або циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю, або фенільний радикал, та одержують продукт загальної формули (XVII)



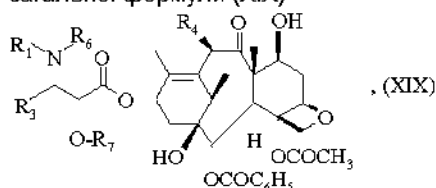
в якій R,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  та  $R_7$  мають вищезгадані значення, яку функціоналізують в положенні 10 за допомогою сполуки загальної формули (XII)



в якій  $R'_4$  означає такий радикал, що  $R'_4\text{-O-}$  є ідентичним радикалу  $R_4$ , що має згадане у будь-якому з пп 1, 2 або 3 значення, та  $X_1$  являє собою атом галогену або реакційноздатний залишок складного ефіру, для одержання продукту загальної формули (XVIII)

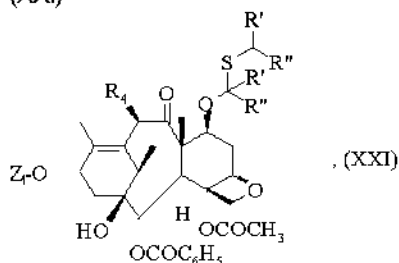


в якій  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  та  $R_7$  мають вищезгадані значення, силіловану захисну групу якого замінюють на атом водню, з отриманням сполуки загальної формули (XIX)



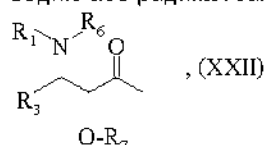
яка після взаємодії зі сполукою загальної формули (XV) забезпечує утворення сполуки загальної формули (V), захисні групи якої замінюють на атоми водню, отримуючи продукт загальної формули (I), в якій  $Z$  означає радикал загальної формули (II)

11 Спосіб одержання сполуки по будь-якому з пп 1, 2 або 3, який відрізняється тим, що впливають активованим нікелем Ренея в присутності аліфатичного спирту з 1-3 атомами вуглецю або простого ефіру на сполуку загальної формули (XXI)

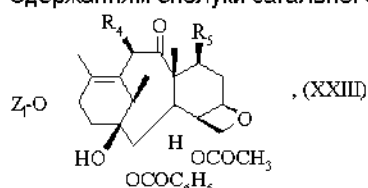


в якій  $R_4$  має згадане у будь-якому з пп 1, 2 або 3 значення,  $R'$  та  $R''$ , однакові чи різні, представляють атом водню або алкільний радикал з 1-6 атомами вуглецю, алкільний радикал з 2-6 атомами вуглецю, алкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю, циклоалкільний радикал з 2-6 атомами вуглецю або за необхідністю заміщений

циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю, або  $R'$  та  $R''$  разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, формують циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю або циклоалкільний радикал з 4-6 атомами вуглецю, та  $Z_1$  являє собою атом водню або радикал загальної формули (XXII)



в якій  $R_1$  та  $R_3$  мають згадані у пп 1-3 значення, та  $R_6$  і  $R_7$  мають згадані у п 4 значення, з одержанням сполуки загальної формули (XXIII)



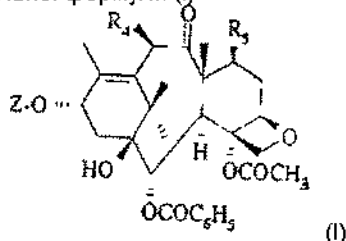
з подальшою, якщо  $Z_1$  являє собою радикал загальної формули (XXII), заміною захисних груп, позначених як  $R_6$  та/або  $R_6$  та  $R_7$ , на атоми водню за умов, описаних в п 8

12 Спосіб одержання за п 11, який відрізняється тим, що реакцію проводять при температурі від  $-10^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$

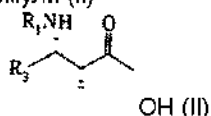
13 Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що вона містить принаймні одну сполуку за будь-яким з пп 1, 2 або 3, де  $Z$  означає радикал загальної формули (II), у поєднанні з одним або кількома фармацевтично придатними розріджувачами або добавками

14 Фармацевтична композиція за п 13, яка відрізняється тим, що вона додатково містить одну або кілька сумісних фармацевтично активних сполук

Винахід відноситься до нових таксонів загальної формули (I)

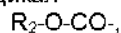


в якій  $Z$  означає атом водню або радикал загальної формули (II)



в якій  $R_1$  означає бензоільний радикал, можливо заміщений одним або кількома, однаковими або різними атомами чи радикалами, що обирають

серед атомів галогену та алкільних радикалів з 1-4 атомами вуглецю, алкоксильних радикалів з 1-4 атомами вуглецю або трифторметильного радикалу, теноільний чи фуорільний радикал або радикал



де  $R_2$  означає

- алкільний радикал з 1-8 атомами вуглецю, алкільний радикал з 2-8 атомами вуглецю, алкільний радикал з 3-8 атомами вуглецю, циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю, циклоалкільний радикал з 4-6 атомами вуглецю, біциклоалкільний радикал з 7-10 атомами вуглецю, причому ці радикали можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, що обирають серед атомів галогену та гідроксильного радикалу, алкоксильного радикалу з 1-4 атомами вуглецю, диалкіламіно-радикалу, кожна алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, пиперидино-радикалу, морфоліно-радикалу, пиперазин-1-ільного радикалу (можливо, заміщеного в положенні 4 алкільним радикалом з

1-4 атомами вуглецю або фенілалкільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю}, циклоалкільного радикалу з 3-6 атомами вуглецю, циклоалкенільного радикалу з 4-6 атомами вуглецю, фенільного радикалу (можливо, заміщеного одним або кількома атомами або радикалами, що обирають серед атомів галогену та алкільних радикалів з 1-4 атомами вуглецю або алкоксильних радикалів з 1-4 атомами вуглецю), циано-радикалу, карбоксилу чи алкоксикарбонілу, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю,

- фенільний або  $\alpha$ - чи  $\beta$ -нафтильний радикал, можливо заміщений одним або кількома атомами або радикалами, що обирають

- серед атомів галогену та алкільних радикалів з 1-4 атомами вуглецю або алкоксильних радикалів з 1-4 атомами вуглецю,

- гетероциклічний ароматичний п'ятичленний радикал, який обирають серед фурильного та тієнільного радикалів,

- гетероциклічний насичений радикал з 4-6 атомами вуглецю, можливо заміщений одним або кількома алкільними радикалами з 1-4 атомами вуглецю,

$R_3$  означає лінійний або розгалужений алкільний радикал з 1-8 атомами вуглецю, лінійний або розгалужений алкенільний радикал з 2-8 атомами вуглецю, лінійний або розгалужений алкінільний радикал з 2-8 атомами вуглецю, циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю, фенільний або  $\alpha$ - чи  $\beta$ -нафтильний радикал, можливо заміщений одним або кількома атомами або радикалами, що обирають серед атомів галогену та алкільних, алкенільних, алкінільних, арильних, арилкільних, алкоксильних, алкілтіо-, арилокси-, арилтіо-, гідроксильного, гідроксиалкільного, меркапто-, формільного, ацильного, ациламіно-, ароламіно-, алкоксикарбоніламіно-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксильного, алкоксикарбонільного, карбамоільного, алкілкарбамоільного, діалкілкарбамоільного, циано-, нітро- та трифторметильного радикалів, або гетероциклічний ароматичний п'ятичленний радикал, який містить один чи декілька однакових чи різних гетероатомів, що обирають серед атомів азоту, кисню або сірки та, можливо заміщений одним чи декількома, однаковими чи різними замісниками, що обирають серед атомів галогену та алкільних, арильних, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, алкоксикарбоніламіно-, ацильного, арилкарбонільного, циано-, карбоксильного, карбамоільного, алкілкарбамоільного, діалкілкарбамоільного або алкоксикарбонільного радикалів, за умови, що у замісниках фенільного,  $\alpha$ - чи  $\beta$ -нафтильного та ароматичних гетероциклічних радикалів, алкільні радикали та алкільні частини інших радикалів містять 1-4 атоми вуглецю, та що алкенільні та алкінільні радикали містять 2-8 атомів вуглецю, а арильні радикали являють собою фенільні або  $\alpha$ - чи  $\beta$ -нафтильні радикали

$R_4$  означає

- алкоксильний радикал, алкільна частина якого містить 2-6 атомів вуглецю у лінійному або

розгалуженому ланцюзі, за виключенням ацетильного радикалу, алкенілокси- радикал, алкенільна частина якого містить 3-6 атомів вуглецю у лінійному або розгалуженому ланцюзі, алкінілокси- радикал, алкінільна частина якого містить 3-6 атомів вуглецю у лінійному або розгалуженому ланцюзі, причому ці радикали можуть бути заміщені одним або кількома атомами галогену або алкоксильним радикалом з 1-4 атомами вуглецю, алкілтіо-радикалом з 1-4 атомами вуглецю, карбоксильним радикалом, алкоксикарбонільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, цианогрупою, карбамоільним радикалом, N-алкілкарбамоільним радикалом або N,N-діалкілкарбамоільним радикалом, кожна алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, або разом з атомом азоту, з яким вона пов'язана, утворює насичений п'яти або шестичленний гетероциклічний радикал, що можливо містить другий гетероатом, що обирають серед атомів кисню, сірки або азоту, можливо, заміщений алкільним радикалом з 1-4 атомами вуглецю або фенільним радикалом або фенілалкільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю,

- циклоалкоксильний радикал, циклоалкільна частина якого містить 4-8 атоми вуглецю, або циклоалкенілокси-радикал, циклоалкенільна частина якого містить 4-8 атоми вуглецю,

- бензоілокси-радикал або гетероциклічний карбонілокси-радикал, гетероциклічна частина якого є ароматичним п'яти або шестичленним гетероциклом, що містить один або декілька гетероатомів, які обирають серед атомів кисню, сірки або азоту,

$R_5$  означає

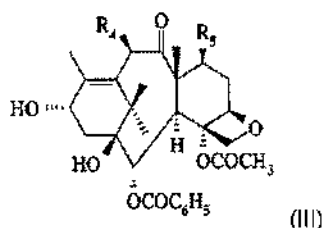
- алкоксильний радикал з 1-6 атомами вуглецю у лінійному або розгалуженому ланцюзі (можливо заміщений алкоксильним радикалом з 1-4 атомами вуглецю), алкенілокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю, алкінілокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю, циклоалкілокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю, циклоалкенілокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю, причому ці радикали можуть бути заміщені одним або кількома атомами галогену або алкоксильним радикалом з 1-4 атомами вуглецю, алкілтіо-радикалом з 1-4 атомами вуглецю, карбоксильним радикалом, алкоксикарбонільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, цианогрупою, карбамоільним радикалом, N-алкілкарбамоільним радикалом або N,N-діалкілкарбамоільним радикалом, кожна алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, або разом з атомом азоту, з яким вона пов'язана, утворює насичений п'яти або шестичленний гетероциклічний радикал, що можливо містить другий гетероатом, що обирають серед атомів кисню, сірки або азоту, можливо, заміщений алкільним радикалом з 1-4 атомами вуглецю або фенільним радикалом або фенілалкільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю

Переважаю, арильні радикали, які представлені  $R_3$ , являють собою фенільні або  $\alpha$ - чи  $\beta$ -нафтильні радикали, можливо, заміщені

одним або кількома атомами або радикалами, що обирають серед атомів галогену (фтор, хлор, бром, йод) та алкільних, алкенильних, алкінільних, арильних, ариалкільних, алкоксильних, алкілтіо-, арилокси-, арилтіо-, гідроксильного, гідроксиалкільного, меркапто-, формільного, ацильного, ациламіно-, ароіламіно-, алкоксикарбоніламіно-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксильного, алкоксикарбонільного, карбамоільного, алкілкарбамоільного, діалкілкарбамоільного, ціано-, нітро- та трифторметильного радикалів за умови, що алкільні радикали та алкільні частини інших радикалів містять 1-4 атоми вуглецю, алкенильні та алкінільні радикали містять 2-8 атомів вуглецю та арильні радикали являють собою фенільні або  $\alpha$ - чи  $\beta$ -нафтильні радикали

Переважно, гетероциклічні радикали, позначені як  $R_3$ , являють собою ароматичні гетероциклічні п'ятичленні радикали, які містять один чи декілька, однакових чи різних гетероатомів, що обирають серед атомів кисню, сірки або азоту, можливо, заміщені одним чи декількома, однаковими чи різними замісниками, що обирають серед атомів галогену (фтор, хлор, бром, йод) та алкільних радикалів з 1-4 атомами вуглецю, арильних радикалів з 6-10 атомами вуглецю, алкоксильних радикалів з 1-4 атомами вуглецю, арилокси-радикалів з 6-10 атомами вуглецю, аміногрупи, алкіламіно-радикалів з 1-4 атомами вуглецю, діалкіламіно-радикалів, кожна алкільна частина яких містить 1-4 атоми вуглецю, ациламіно-радикалів, алкільна частина яких містить 1-4 атоми вуглецю, алкоксикарбоніламіно-радикалів з 1 - 4 атомами вуглецю, ацильних радикалів з 1-4 атомами вуглецю, арилкарбонільних радикалів, арильна частина яких містить 6-10 атомів вуглецю, ціано-, карбоксильних, карбамоільних, алкілкарбамоільних радикалів, алкільна частина яких містить 1 - 4 атоми вуглецю, діалкілкарбамоільних радикалів, кожна алкільна частина яких містить 1-4 атоми вуглецю, або алкоксикарбонільних радикалів, алкоксильна частина яких містить 1-4 атоми вуглецю

Переважно  $R_4$  означає алкілоксиацетокси-радикал, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, циклоалкоксильний радикал, циклоалкільна частина якого містить 4-8 атоми вуглецю, циклоалкенілокси-радикал, циклоалкенільна частина якого містить 4-8 атомів вуглецю, бензоілокси-радикал або гетероциклік-карбонілокси-радикал, гетероциклічна частина якого є ароматичним п'яти або шестичленним гетероциклом, що містить один або декілька гетероатомів, які обирають серед атомів кисню, сірки або азоту, та  $R_5$  представляє алкоксильний



радикал з 1-6 атомами вуглецю у лінійному або розгалуженому ланцюзі, можливо заміщені метокси-, етокси-, метилтіо-, етилтіо-, карбокси-, метоксикарбонільним, етоксикарбонільним, ціано-, карбамоільним, N-метилкарбамоільним, N-етилкарбамоільним, N,N-диметилкарбамоільним, N,N-диетилкарбамоільним, N-пірролідінкарбонільним або N-піперидинокарбонільним радикалом

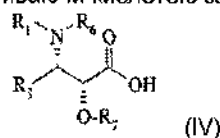
Більш конкретно, даний винахід відноситься до продуктів загальної формули (I), де Z означає атом водню або радикал загальної формули (II), в якій  $R_1$  означає бензоільний радикал або радикал  $R_2-O-CO-$ , де  $R_2$  означає трет-бутильний радикал, та  $R_3$  означає алкільний радикал з 1-6 атомами вуглецю, алкенильний радикал з 2-6 атомами вуглецю, циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю, фенільний радикал, можливо заміщений одним або кількома, однаковими або різними атомами або радикалами, що обирають серед атомів галогену (фтор, хлор) та алкільних (метил), алкоксильних (метокси-), діалкіламіно- (диметиламіно-), ациламіно- (ацетиламіно-), алкоксикарбоніламіно- (трет-бутоксикарбоніламіно-) або трифторметильного радикалів, або 2-фурильний, 3-фурильний, 2-тієнільний, 3-тієнільний, 2-піазолільний, 4-піазолільний або 5-піазолільний радикал, та  $R_4$  означає алкілокси-ацетокси-радикал, алкільна частина якого містить з 1-4 атоми вуглецю, циклоалкоксильний радикал, циклоалкільна частина якого містить з 4-6 атомів вуглецю, піридилкарбонілоксильний радикал, та  $R_5$  означає лінійний або розгалужений алкоксильний радикал з 1-6 атомами вуглецю

Ще конкретніше, даний винахід відноситься до продуктів загальної формули (I), де Z означає атом водню або радикал загальної формули (II), в якій  $R_1$  означає бензоільний радикал або радикал  $R_2-O-CO-$ , де  $R_2$  означає трет-бутильний радикал, та  $R_3$  означає ізобутильний, ізобутенільний, бутенільний, циклогексильний, фенільний, 2-фурильний, 3-фурильний, 2-тієнільний, 3-тієнільний, 2-піазолільний, 4-піазолільний або 5-піазолільний радикал, та  $R_4$  означає метокси-ацетокси-, цикlopентилкарбонілокси-, піридил-2-карбонілокси- або піридил-3-карбонілокси-радикал, та  $R_5$  представляє метокси-радикал

Продукти загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II)/ проявляють цінні протипухлинні та антилейкемічні властивості

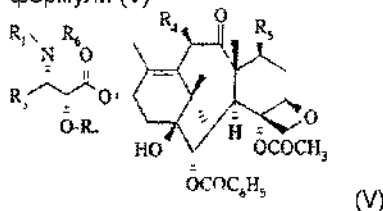
Згідно винаходу нові продукти загальної формули (I), де Z означає радикал загальної формули (II), можуть бути отримані шляхом етерифікації продукту загальної формули (III)

в якій  $R_4$  та  $R_5$  мають вищевказані значення, впливаючи кислотою загальної формули (IV)



в якій  $R_1$  та  $R_3$  мають вищевказані значення, та або  $R_6$  означає атом водню, та  $R_7$  означає

захисну для гідроксильної функції групу, або  $R_6$  та  $R_7$  разом утворюють насичений п'яти- чи шестичленний гетероцикл, або похідним цієї кислоти для отримання складного ефіру загальної формули (V)



в якій  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  та  $R_7$  мають вищезгадане значення, з подальшою заміною захисних груп  $R_7$  або  $R_6$  та  $R_7$  атомами водню

Етерифікацію за допомогою продукту загальної формули (XII), в якій  $X_1$  означає гідроксильний радикал, можна виконувати у присутності конденсаційного агента (карбодимід, реакційноздатний карбонат) та агента активації (амінопіридини) в органічному розчиннику (прості та складні ефіри, кетони, нітрили, аліфатичні вуглеводні, аліфатичні галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні) при температурі від  $-10^\circ\text{C}$  до  $90^\circ\text{C}$

Етерифікацію також можна проводити з використанням продукту загальної формули (XII), в якій  $X_1$  представляє радикал  $R_4\text{-O-}$ , працюючи в присутності агента активації (амінопіридини) в органічному розчиннику (прості та складні ефіри, кетони, нітрили, аліфатичні вуглеводні, аліфатичні галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні) при температурі від  $0^\circ\text{C}$  до  $90^\circ\text{C}$

Етерифікацію також можна здійснювати, використовуючи продукт загальної формули (XII), в якій  $X_1$  представляє атом галгену, в присутності основи (третинний аліфатичний амін), працюючи в органічному розчиннику (прості та складні ефіри, кетони, нітрили, аліфатичні вуглеводні, аліфатичні галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні) при температурі від  $0^\circ\text{C}$  до  $80^\circ\text{C}$

Переважно,  $R_6$  представляє атом водню, а  $R_7$  представляє захисну групу гідроксильної функції, або  $R_6$  та  $R_7$  утворюють разом насичений п'яти- або шестичленний гетероцикл

Коли  $R_6$  означає атом водню,  $R_7$  являє собою переважно метоксиметильний радикал, 1-етоксипропильний, бензилоксиметильний, триметилсиліловий, триетилсиліловий,  $\beta$ -триметилсилілокси-метильний, або тетрагідропіранильний радикал

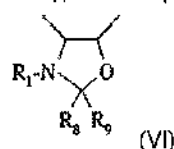
Коли  $R_6$  та  $R_7$  разом утворюють гетероцикл, то він переважно являє собою оксазолідиновий цикл, можливо, монозаміщений, або гем-дизаміщений в положенні 2

Заміну захисних груп  $R_7$  і/або  $R_6$  та  $R_7$  атомами водню можна здійснювати, в залежності від їх природи, таким шляхом

1) коли  $R_6$  означає атом водню, та  $R_7$  означає захисну групу гідроксильної функції, заміну захисних груп атомами водню здійснюють за допомогою неорганічної кислоти (соляна кислота, сірчана кислота, фтороводнева кислота) або органічної кислоти (оцтова кислота, метансульфонова кислота,

трифторметансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота), використовуючи її індивідуально або у суміші, працюючи в органічному розчиннику, який обирають серед спиртів, простих та складних ефірів, аліфатичних вуглеводнів, аліфатичних галогенованих вуглеводнів, ароматичних вуглеводнів або нітрilів, при температурі від  $-10^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$

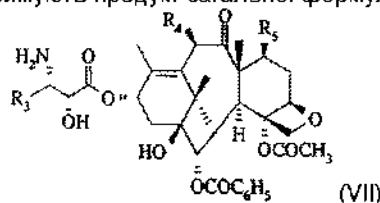
2) Коли  $R_6$  та  $R_7$  разом утворюють насичений п'яти- чи шестичленний гетероцикл, переважніше оксазолідиновий цикл, загальної формули (VI)



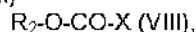
де  $R_1$  має вказане вище значення,  $R_8$  та  $R_9$ , однакові чи різні, означають атом водню або алкільний радикал з 1-4 атомами вуглецю, або арилкільний радикал, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, а арильна частина переважно означає фенільний радикал, можливо заміщений одним або кількома алкоксильними радикалами з 1-4 атомами вуглецю, або арильний радикал, найкраще фенільний радикал, можливо заміщений одним або кількома алкоксильними радикалами з 1 - 4 атомами вуглецю, або

$R_8$  означає алкоксильний радикал з 1-4 атомами вуглецю або тригалогенметильний радикал, такий як трихлорметил, або фенільний радикал, заміщений тригалогенметильним радикалом, таким як трихлорметил, та  $R_9$  означає атом водню, або  $R_8$  та  $R_9$  разом з атомом вуглецю, з яким вони пов'язані, утворюють 4-7-членний цикл, заміну утвореної радикалами  $R_6$  та  $R_7$  захисної групи атомами водню можна здійснювати, в залежності від значень  $R_1$ ,  $R_8$  та  $R_9$ , у такий спосіб

а) коли  $R_1$  означає трет-бутоксикарбонільний радикал,  $R_8$  та  $R_9$ , однакові чи різні, означають алкільний радикал або арилкільний радикал (бензил) або арильний радикал (феніл), або  $R_8$  означає тригалогенметильний радикал або фенільний радикал, заміщений тригалогенметильним радикалом, та  $R_9$  означає атом водню, або  $R_8$  та  $R_9$  разом утворюють 4-7-членний цикл, здійснюють обробку складного ефіру загальної формули (V) неорганічною або органічною кислотою, у разі необхідності в органічному розчиннику, такому як спирт, та отримують продукт загальної формули (VII)



в якій  $R_3$ ,  $R_4$  та  $R_5$  мають вищевказані значення, який ацилюють за допомогою бензоїлхлориду, в котрому фенільне ядро, можливо є заміщеним, теноїлхлориду, фурилхлориду, або продукту загальної формули (VIII)





Де  $R_2$  має вищевказане значення, а  $X$  означає атом галогену (фтор, хлор) або групу  $-O-R_2$  або  $-O-CO-O-R_2$ , з отриманням продукту загальної формули (I), де  $Z$  означає радикал загальної формули (II)

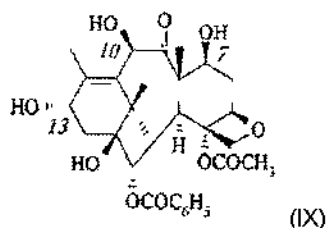
Переважно, продукт загальної формули (V) обробляють мурашиною кислотою при температурі біля  $20^\circ\text{C}$  з отриманням продукту загальної формули (VII)

Переважно, ацилювання продукту загальної формули (VII) за допомогою бензоїлхлориду, в якому фенільний радикал, можливо, є заміщеним, теноїлхлориду або фуроїлхлориду або продукту загальної формули (VIII) здійснюють в інертному органічному розчиннику, який обирають серед складних ефірів, таких як етилацетат, ізопропілацетат чи н-бутилацетат, та аліфатичних галогенованих вуглеводнів, таких як дихлорметан або 1,2-дихлоретан, в присутності неорганічної основи, такої як бікарбонат натрію, або органічної основи, такої як триетиламін. Реакцію проводять при температурі від  $0^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$ , переважно близько  $20^\circ\text{C}$ .

б) коли  $R_1$  означає, можливо, заміщений бензоїльний радикал, теноїльний радикал, або фуроїльний радикал або радикал  $R_2O-CO-$ , в якому  $R_2$  має вищевказане значення,  $R_3$  означає атом водню або алкоксильний радикал з 1-4 атомами вуглецю або фенільний радикал, заміщений одним чи кількома алкоксильними радикалами з 1-4 атомами вуглецю, і  $R_5$  означає атом водню,

заміну утвореної  $R_6$  та  $R_7$  захисної групи атомами водню здійснюють в присутності неорганічної кислоти (соляна кислота, сірчана кислота) або органічної кислоти (оцтова кислота, метансульфонова кислота, трифторметансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота), використовуючи її індивідуально або у суміші, в стехіометричній або каталітичній кількості, працюючи в органічному розчиннику, який обирають серед спиртів, простих та складних ефірів, аліфатичних вуглеводнів, аліфатичних галогенованих вуглеводнів, ароматичних вуглеводнів або н-прилів, при температурі від  $-10^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$ , переважно при  $15-30^\circ\text{C}$

Згідно винаходу, продукти загальної формули (III), тобто продукти загальної формули (I), в якій  $Z$  представляє атом водню,  $R_4$  та  $R_5$  мають вищевказані значення, також можна отримати виходячи з 10-дезацетил-баккату-III формули (IX)



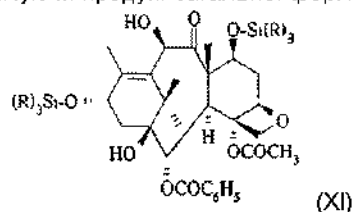
Особливо важливо селективно захищати гідроксильні функції в положеннях 7 та 13, наприклад, у формі простого силізованого діефіру, який можна отримати реакцією галогенування, впливаючи силілгалогендом

загальної формули (X)

$(R)_3Si-Hal$  (X)

в якій

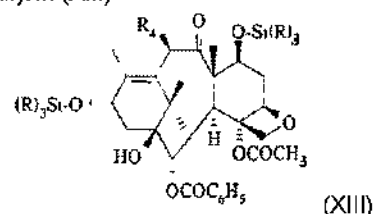
$R$ , однакові або різні, означають алкільний радикал з 1-4 атомами вуглецю, можливо заміщений фенільним радикалом, або фенільний радикал, на 10-дезацетил-баккату-III, та отримуючи продукт загальної формули (XI)



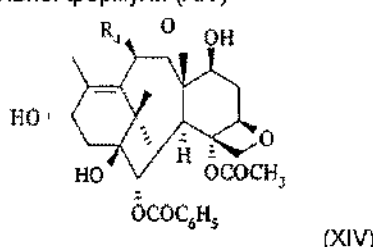
в якій  $R$  має вищевказане значення, який потім обробляють продуктом загальної формули (XII)

$R'_4-X_1$  (XII)

в якій  $R'_4$  означає такий радикал, що  $R'_4-O-$  є ідентичним радикалу  $R_4$ , що має вищевказане значення, але не може представляти атом водню або гідроксильний радикал, та  $X_1$  представляє атом галогену, для отримання продукту загальної формули (XIII)



в якій  $R$  та  $R_4$  мають вищевказані значення, потім силізовані захисні групи отриманої сполуки заміщують атомами водню та отримують продукт загальної формули (XIV)



в якій  $R_4$  має вищевказане значення, котрий селективно етерифікують в положенні 7, діючи продуктом загальної формули (XV)

$R'_5-X_2$  (XV)

в якій  $R'_5$  означає такий радикал, що  $R'_5-O-$  є ідентичним радикалу  $R_5$ , який має вищевказане значення, та  $X_2$  представляє атом галогену або залишок складного ефіру сірчаної або сульфоновної кислоти, для отримання продукту загальної формули (III)

Звичайно обробку силізованим похідним загальної формули (X) 10-дезацетил-баккату-III здійснюють у піридині або триетиламіні, можливо, в присутності органічного розчинника, такого як ароматичний вуглеводень, наприклад, бензол, толуол, та ксилоли, при температурі від  $0^\circ\text{C}$  до температури кипіння реакційної суміші

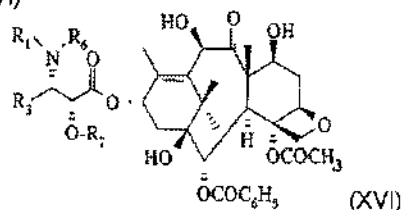
Звичайно обробку сполукою загальної формули (XII) сполуки загальної формули (XI) здійснюють після утворення солі металу з гідроксильною функцією в положенні 10 за

допомогою гідриду лужного металу, такого як гідрид натрію, аміду лужного металу, такого як амід літію, або алкільного похідного лужного металу, такого як бутиллітій, працюючи в органічному розчиннику, такому як диметилформамід або тетрагідрофуран, при температурі від 0°C до 50°C

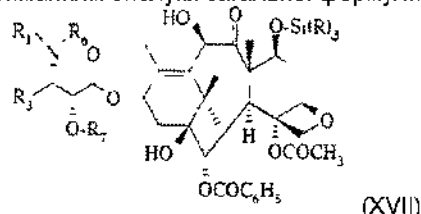
Звичайно заміну силілованих захисних груп продукту загальної формули (XIII) атомами водню здійснюють за допомогою кислоти, такої як фтороводнева кислота або трифтороцтова кислота, в присутності основи, такої як триетиламін або піридин, можливо заміщений одним або декількома алкільними радикалами з 1-4 атомами вуглецю, якщо необхідно, у поєднанні з інертними органічними розчинниками, такими як нтрил, наприклад, ацетонтрил, або аліфатичний галогенований вуглеводень, наприклад, диіхлорметан, при температурі від 0°C до 80°C

Звичайно взаємодію продукту загальної формули (XV) з продуктом загальної формули (XIV) здійснюють в умовах, ідентичних вищезгаданим, для обробки сполукою загальної формули (XII) сполуки загальної формули (XI)

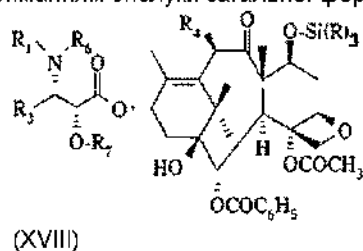
Згідно винаходу продукти загальної формули (I), де Z означає радикал загальної формули (II), R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> мають вищевказані значення, можна отримати виходячи з продукту загальної формули (XVI)



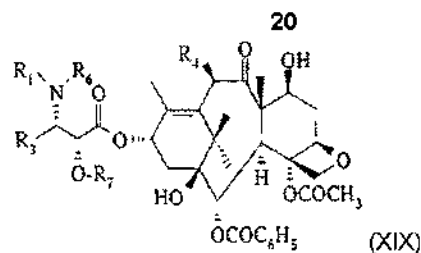
в якій R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> мають вищезгадані значення, шляхом силілування в положенні 7 за допомогою сполуки загальної формули (X), з отриманням сполуки загальної формули (XVII)



в якій R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> мають вищезгадані значення, яку функціоналізують в положенні 10 за допомогою сполуки загальної формули (XII), з отриманням сполуки загальної формули (XVIII)



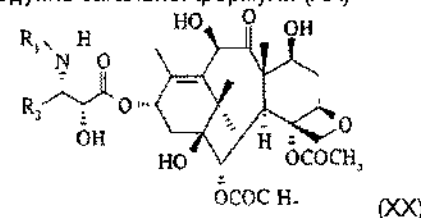
в якій R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> мають вищезгадані значення, силіловану захисну групу якої замінюють на атом водню, з отриманням сполуки загальної формули (XIX)



яка після взаємодії зі сполукою загальної формули (XV) призводить до утворення сполуки загальної формули (V), захисні групи якої заміщують на атоми водню, отримуючи продукт загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II)

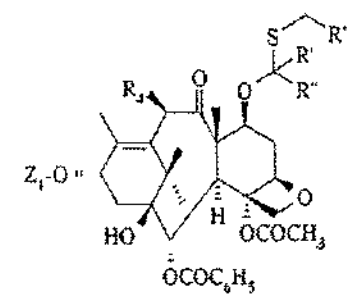
Реакцію силілування, функціоналізації та заміщення захисних груп на атоми водню здійснюють за умов, що аналогічні вищезгаданим

Продукти загальної формули (XVI) можна отримати за умов, що описані в європейському патенті EP 0 336 841 та у міжнародних заявках PCT WO 92/09589 та WO 94/07878 або виходячи з продуктів загальної формули (XX)

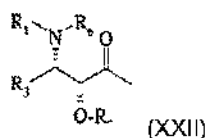


в якій R<sub>1</sub> та R<sub>3</sub> мають вищезгадані значення, згідно відомих методів захисту гідроксильної функції у бічному ланцюзі, не зачіпаючи решту молекули

Згідно винаходу, продукти загальної формули (I), де Z означає атом водню або радикал загальної формули (II), можна отримати, впливаючи активованим нікелем Ренея в присутності аліфатичного спирту з 1-3 атомами вуглецю на сполуку загальної формули (XXI)

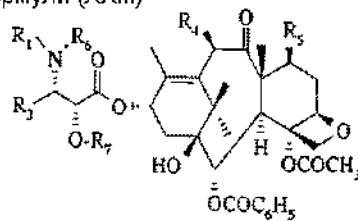


в якій R<sub>4</sub> має вищезгадане значення, та R' та R'', однакові чи різні, представляють атом водню або алкільний радикал з 1-6 атомами атомами вуглецю, алкєнільний радикал з 2-6 атомами вуглецю, циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю або циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю, або R' та R'' разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані формують циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю, та Z<sub>1</sub> представляє атом водню або радикал загальної формули (XXII)



(XXII)

в якій  $R_1$  та  $R_3$  мають вищезгадані значення, та або  $R_6$  представляє атом водню, а  $R_7$  представляє захисну групу гідроксильної функції, або  $R_6$  та  $R_7$  разом формують п'яти- або шестичленний насичений гетероцикл, та  $R_4$  має вищезгадане значення, з отриманням сполуки загальної формули (XXIII)

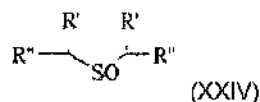


(XXIII)

з подальшою, якщо  $Z_1$  представляє радикал загальної формули (XXII), тобто коли сполука загальної формули (XXIII) є ідентичною сполуці загальної формули (V), заміною захисних груп, позначених як  $R_6$  та/або  $R_6$  та  $R_7$ , на атоми водню за вищевказаних умов

Звичайно, обробку активованим нікелем Ренея здійснюють в присутності аліфатичного спирту при температурі від  $-10^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$

Згідно виноходу, сполуку загальної формули (XXI), в якій  $Z_1$  та  $R_4$  мають вищезгадані значення, можна отримати шляхом взаємодії диалкілсульфоксиду загальної формули (XXIV)

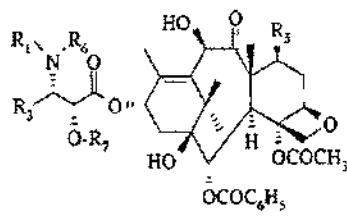


(XXIV)

в якій  $R'$  та  $R''$  мають вищезгадані значення, зі сполукою загальної формули (XIX)

Звичайно реакцію сульфоксиду загальної формули (XXIV), переважно диметилсульфоксиду, з продуктом загальної формули (XIX) проводять у присутності суміші оцтової кислоти з оцтовим ангідридом або похідного оцтової кислоти, такого як галогенооцтова кислота, при температурі від  $0^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$ , переважно близько  $25^\circ\text{C}$

Згідно винаходу продукти загальної формули (I), де  $Z$  означає радикал загальної формули (II), можна отримати, впливаючи сполукою загальної формули (XII) на сполуку загальної формули (XXV)

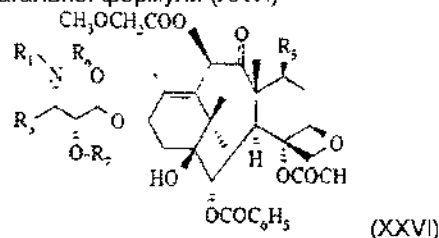


(XXV)

в якій  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  та  $R_7$  мають вищезгадані значення, за вищезгаданих умов шляхом впливу сполуки загальної формули (XII) на сполуку загальної формули (XI), з подальшим заміщенням захисних груп  $R_7$  або  $R_6$  та  $R_7$  на атоми водню за вищезгаданих умов

Продукт загальної формули (XXV) можна

отримати, діючи галогенідом цинку, наприклад, йодидом цинку, або підразином на сполуку загальної формули (XXVI)

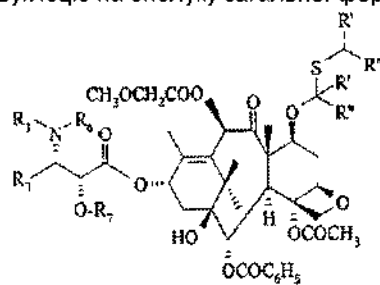


(XXVI)

в якій  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  та  $R_7$  мають вищезгадані значення

Звичайно реакцію проводять в аліфатичному спирті з 1-4 атомами вуглецю, такому як метанол або етанол, при температурі від  $0^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$

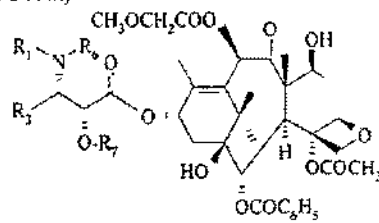
Продукти загальної формули (XXVI) можна отримати, впливаючи активованим нікелем Ренея у присутності аліфатичного спирту з 1-3 атомами вуглецю на сполуку загальної формули (XXVII)



(XXVII)

в якій  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R'$  та  $R''$  мають вищезгадані значення, за вищезгаданих умов для отримання сполуки загальної формули (I), виходячи із сполуки загальної формули (XXI)

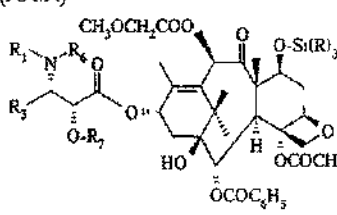
Продукти загальної формули (XXVII) можна отримати, впливаючи сульфоксидом загальної формули (XXIV) на сполуку загальної формули (XXVIII)



(XXVIII)

в якій  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  та  $R_7$  мають вищезгадані значення, за вищезгаданих умов для реакції сульфоксиду загальної формули (XXIV) зі сполукою загальної формули (XIX)

Продукти загальної формули (XXVIII) можна отримати, виходячи зі сполуки загальної формули (XXIX)



(XXIX)

в якій  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  та  $R_7$  мають вищезгадані значення, за вищезгаданих умов для заміщення силілованих груп сполуки загальної формули (XIII)

на атоми водню

Сполуки загальної формули (XXIX) можна отримати за умов, описаних у міжнародній заявці PCT WO 95/11241

Нові продукти загальної формули (I), що отримані шляхом здійснення способу згідно даного винаходу, можна очищувати відомими методами, такими як кристалізація або хроматографія

Продукти загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II), мають цінні біологічні властивості

Вимірювання біологічної активності *in vitro* проводили на тубуліні, вилученому з головного мозку свині, за методом M. L. Shelanski та ін., Proc Natl Acad Sci USA, 70, 765-768 (1973). Вивчення деполімеризації мікротрубочок тубуліну проводили за методом G. Chauviere та ін., C. R. Acad. Sci., 293, серія II, 501-503 (1981). У цих експериментах продукти загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II), показали себе принаймні такими ж активними, як і таксол та таксотер

При дослідженнях *in vivo*, продукти загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II), показали себе активними на миші, який трансплантували меланому B16, у дозах від 1 до 10 мг/мл при інтраперитонеальному введенні, а також на інших рідких та солідних пухлинах

Нові продукти мають протипухлинну активність, більш конкретно, активність по відношенню до пухлин, які є стійкими до таксолу® або таксотеру®. До таких пухлин відносяться пухлини ободової кишки, які мають підвищену експресію гену *mdr1* (ген стійкості до чисельних лікарських засобів). Стійкість до чисельних лікарських засобів являє собою звичайний термін, що означає стійкість пухлини до лікувальних продуктів різних структур та різних механізмів дії. Таксоїди взагалі відомі тим, що вони у високому ступені розпізнаються експериментальними пухлинами, такими як P388/DOX, лінія клітин, що відрізняється своєю стійкістю до доксорубіцину (DOX) та характеризується надекспресією гену *mdr1*

Наступні приклади ілюструють даний винахід

Приклад 1

243 мг 4 $\alpha$ -ацетокси-2 $\alpha$ -бензоілокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1 $\beta$ -гідрокси-7 $\beta$ -метокси-9-оксо-10 $\beta$ -(пірид-3-іл-карбоніл)окси-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат розчиняють в 4,5 см<sup>3</sup> 0,1н розчину хлороводню в етанолі. Отриманий таким чином розчин перемішують при температурі близько 20°C протягом 3 годин, потім додають до нього 25 см<sup>3</sup> дихлорметану. Органічну фазу відділяють шляхом декантації і промивають принаймні 2 рази по 10 см<sup>3</sup> насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, висушують над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7 кПа) при 40°C. Отримують 290 мг легкої маси білого кольору, яку очищують шляхом тонкошарової хроматографії на силікагелі [шар гелю 1 мм на пластинках 20x20 см, елюант суміш дихлорметану з метанолом в об'ємному співвідношенні 95:5] фракціями по 80 мг (4 пластинки). Після локалізації за допомогою

опромінення УФ-променями зони адсорбції цільового продукту, силікагель зіскребають та промивають крізь фритоване скло 10 разів по 10 см<sup>3</sup> етилацетату. Фільтрати об'єднують, концентрують досуха при зниженому тиску (2,7 кПа) при 20°C. Отримують осад у вигляді легкої маси білого кольору, який очищують шляхом хроматографії [2 пластинки 20x20 см x1 мм, елюант суміш дихлорметану з метанолом в об'ємному співвідношенні 95:5]. Таким чином отримують 297 мг 4 $\alpha$ -ацетокси-2 $\alpha$ -бензоілокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1 $\beta$ -гідрокси-7 $\beta$ -метокси-9-оксо-10 $\beta$ -(пірид-3-іл-карбоніл)окси-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,4S)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату у вигляді легкої маси білого кольору, яка має такі характеристики

- обертальна здатність  $[\alpha]^{20}_D = -34^\circ$  (c = 0,5, метанол),

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц, дейтерохлороформ, хімічні зсуви  $\delta$  в м.д. (мільйонні допі), константи зв'язування J в Гц): 1,30 (с, 3H -CH<sub>3</sub> в положенні 16 або 17), 1,35 [с, 12H -CH<sub>3</sub> в положенні 16 або 17 та -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1,75 (с, 3H -CH<sub>3</sub>), 1,82 та 2,77 (мтс, 1H кожний -CH<sub>2</sub>- в положенні 6), 1,97 (с, 3H -CH<sub>3</sub>), 2,35 (д, J = 9, 2H -CH<sub>2</sub>- в положенні 14), 2,39 (с, 3H -COCH<sub>3</sub>), 3,38 (д, J = 5, 1H -OH- в положенні 2'), 3,42 (с, 3H -OCH<sub>3</sub>), 3,88 (д, J = 7,5, 1H -H в положенні 3), 3,96 (дд, J = 11 та 7,5, 1H -H в положенні 7), 4,18 та 4,32 (дд, J = 8,5, 1H кожний -CH<sub>2</sub>- в положенні 20), 4,64 (мт, 1H -H в положенні 2'), 4,98 (уш д, J = 10, 1H -H в положенні 5), 5,28 (уш д, J = 10, 1H -H в положенні 3'), 5,39 (д, J = 10, 1H -CONH-), 5,70 (д, J = 7,5, 1H -H в положенні 2), 6,22 (уш т, J = 9, 1H -H в положенні 13), 6,69 (с, 1H -H в положенні 10), 7,25-7,45 (мт, 5H -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> в положенні 3'), 7,44 [дд, J = 8,5 та 6, 1H -OCOC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (-H в положенні 5)], 7,50 [д, J = 7,5, 2H -OCOC<sub>5</sub>H<sub>5</sub> (-H в положенні 3 та -H в положенні 5)], 7,62 [т, J = 7,5, 1H -OCOC<sub>5</sub>H<sub>5</sub> (-H в положенні 4)], 8,12 [д, J = 7,5, 2H -OCOC<sub>5</sub>H<sub>5</sub> (-H в положенні 2 та -H в положенні 6)], 8,35 [дт, J = 8,5 та 1, 1H -OCOC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (-H в положенні 4)], 8,82 [дд, J = 6 та 1, 1H -OCOC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (-H в положенні 6)], 9,32 [д, J = 1, 1H -OCOC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (-H в положенні 2)]

4 $\alpha$ -ацетокси-2 $\alpha$ -бензоілокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1 $\beta$ -гідрокси-7 $\beta$ -метокси-9-оксо-(пірид-3-іл-карбоніл)-10 $\beta$ -окси-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат можна отримати таким чином

До розчину 46 мг 3-піридин-карбоксильної кислоти в 25 см<sup>3</sup> безводного етилацетату в атмосфері аргону, перемішуючи, при температурі близько 20°C додають 290 мг 4 $\alpha$ -ацетокси-2 $\alpha$ -бензоілокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1 $\beta$ ,10 $\beta$ -дигідрокси-7 $\beta$ -метокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату, 18,5 мг 4-метиламінопіридину, 0,5 г молекулярного сита 4 А та 112 мг N,N'-біциклогексилкарбодіміду. Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин при температурі близько 20°C, потім додають 46 мг 2-піридин-карбоксильної кислоти, 18,5 мг 4-диметиламінопіридину, 0,5 г молекулярного сита 4 А та 112 мг N,N'-біциклогексилкарбодіміду та

знову перемішують протягом 24 годин, цикл повторюють ще 2 рази. Реакційну суміш фільтрують крізь фритоване скло, що містить ципіт. Фритоване скло промивають 2 рази у 50см<sup>3</sup> етилацетату, фільтрати об'єднують, промивають принаймні 2 рази у 10см<sup>3</sup> насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію та 6 разів у 20см<sup>3</sup> дистильованої води, висушують над сульфатом магнію, відфільтровують та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7кПа) при 40°C. Таким чином отримують 298мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β-метокси-9-оксо(пірид-3-іл-карбоніл)-10β-окси-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату у вигляді легкої маси білого кольору.

4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β,10β-дигідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат можна отримати таким чином.

До розчину 150мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β-метокси-10β-метоксиацетокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату у 4см<sup>3</sup> безводного етанолу в атмосфері аргону, перемішуючи, при температурі близько 20°C додають краплинами 0,263см<sup>3</sup> монопрату пдразину. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години при температурі близько 20°C, потім виливають до суміші 100см<sup>3</sup> етилацетату та 50см<sup>3</sup> дистильованої води. Органічну фазу відділяють шляхом декантації та двічі екстрагують водну фазу 50см<sup>3</sup> етилацетату. Органічні фази об'єднують, промивають 4 рази у 50см<sup>3</sup> дистильованої води, висушують над сульфатом магнію, відфільтровують та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7кПа) при 40°C. Отримують 180мг легкої маси білого кольору, яку очищують шляхом тонкошарової хроматографії на силікагелі [шар гелю 1мм на пластинках 20x20см, елюант суміш дихлорметану з метанолом в об'ємному співвідношенні 90/10] фракціями по 90мг (2 пластинки). Після локалізації в УФ-променях зони адсорбції цільового продукту, силікагель зіскребають та промивають на фритованому склі 10 разів по 10см<sup>3</sup> етилацетату. Фільтрати об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7кПа) при 40°C. Таким чином отримують 113мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β,10β-дигідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату у вигляді легкої маси білого кольору.

4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β-метокси-10β-метоксиацетокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат можна отримати у такий спосіб.

До розчину 1 041г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-10β-

метоксиацетокси-7β-метилтіометокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату у 100см<sup>3</sup> безводного етанолу в атмосфері аргону, перемішуючи, при температурі близько 20°C додають 100см<sup>3</sup> суспензії активованого за Ренеєм нікелю в етанолі (отриманого з 80см<sup>3</sup> 50% продажною водною суспензією шляхом промивання 15 разів у 100см<sup>3</sup> дистильованої води та 4 рази у 150см<sup>3</sup> етанолу до значення рН близько 7). Реакційну суміш перемішують протягом 7 днів при температурі близько 20°C, потім фільтрують на фритованому склі. Фритоване скло промивають 3 рази у 100см<sup>3</sup> етанолу, фільтрати об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7кПа) при 40°C. Отримують 821мг легкої маси білого кольору, яку очищують шляхом хроматографії на 75г диоксиду кремнію (0 063-0 2мм), що знаходиться в колонці діаметром 2,5см (елюент суміш дихлорметану з етилацетатом в об'ємному співвідношенні 90/10), збираючи фракції по 5см<sup>3</sup>. Фракції, що містять лише цільовий продукт, об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7кПа) при 40°C. Таким чином отримують 228мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β-метокси-10β-метоксиацетокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату у вигляді легкої маси білого кольору.

4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-10β-метоксиацетокси-7β-метилтіометокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат можна отримати таким чином.

До розчину 5г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β,7β-дигідрокси-10β-метоксиацетокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат у 165см<sup>3</sup> безводного диметилсульфоксиду в атмосфері аргону, перемішуючи, при температурі близько 20°C додають 3,35см<sup>3</sup> оцтової кислоти та 11,5см<sup>3</sup> ангідриду оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 3 днів при температурі близько 20°C, потім виливають у 500см<sup>3</sup> дихлорметану. Добре перемішуючи, додають 100см<sup>3</sup> насиченого водного розчину карбонату калію до значення рН близько 7. Після 10 хвилин перемішування, органічну фазу відділяють шляхом декантації та двічі екстрагують водну фазу 250см<sup>3</sup> дихлорметану. Органічні фази об'єднують, тричі промивають у 100см<sup>3</sup> дистильованої води, висушують над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7кПа) при 40°C. Отримують 9,5мг блідо-жовтої олієподібної речовини, яку очищують шляхом хроматографії на 250 г диоксиду кремнію (0 063-0 4мм), що знаходиться в колонці діаметром 3см (елюент суміш дихлорметану з метанолом в об'ємному співвідношенні 99/1), збираючи фракції по 50см<sup>3</sup>. Фракції, що містять

лише цільовий продукт, об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7кПа) при 40°C. Таким чином отримують 3,01г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-10β-метоксиацетокси-7β-метилтіометокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату у вигляді легкої маси білого кольору.

4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β,7β-дигідрокси-10β-метоксиацетокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат можна отримати таким чином.

До розчину 20г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-7β-триетилсилілокси-1β-гідрокси-10β-метоксиацетокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату у 200см<sup>3</sup> безводного дихлорметану в атмосфері аргону, перемішуючи, при температурі близько 0°C додають 220см<sup>3</sup> комплексу триетиламін-фтороводнева кислота у молярному співвідношенні 3:1. Реакційну суміш нагрівають до температури близько 20°C, після трьох годин інкубації при такій температурі, суміш зливають до 4 л насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Таким чином значення рН середовища доводять до близько 7. Після перемішування протягом 10 хвилин, органічну фазу відділяють декантацією, а потім двічі екстрагують водну фазу 100см<sup>3</sup> дихлорметану. Органічні фази об'єднують, промивають 100см<sup>3</sup> дистильованої води, висушують над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7кПа) при 40°C. Таким чином отримують 17,4г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β,7α-дигідрокси-10β-метоксиацетокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату у вигляді легкої маси білого кольору.

4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-7β-триетилсилілокси-1β-гідрокси-10β-метоксиацетокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат можна приготувати за умов, що описані у міжнародній заявці РСТ WO 95/11241.

#### Приклад 2

Згідно методики прикладу 1, але виходячи з 210мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β-метокси-9-оксо-10β-(пірид-2-іл-карбоніл)окси-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату, отримують 145мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β-метокси-9-оксо-10β-(пірид-2-іл-карбоніл)окси-такс-11-ен-13α-іл-(2R,3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-феніл-пропіонату у вигляді легкої маси білого кольору, яка має такі характеристики:

- обертальна здатність  $[\alpha]^{20}_D = -52^\circ (c = 0,5, \text{метанол})$ ,

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400МГц, дейтерохлороформ, хімічні зсуви δ в м.д.), константи зв'язування J в

Гц) 1,31 (с, 3H -CH<sub>3</sub> в положенні 16 або 17), 1,37 [(с, 12H -CH<sub>3</sub> в положенні 16 або 17 та -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,74 (с, 1H -ОН в положенні 1), 1,78 (с, 3H -CH<sub>3</sub>) / 1,82 та 2,78 (2мтс, 1H кожний -CH<sub>2</sub>- в положенні 6), 1,97 (с, 3H -CH<sub>3</sub>), 2,35 (д, J = 9, 2H -CH<sub>2</sub>- в положенні 14), 2,40 (с, 3H -COCH<sub>3</sub>), 3,40 (д, J = 4,5, 1H -ОН- в положенні 2'), 3,43 (с, 3H -OCH<sub>3</sub>), 3,92 (д, J = 7,5, 1H -Н в положенні 3), 3,98 (дд, J = 11 та 7, 1H -Н в положенні 7), 4,20 та 4,32 (2д, J = 8,5, 1H кожний -CH<sub>2</sub>- в положенні 20), 4,64 (мт, 1H -Н в положенні 2'), 5,00 (уш д, J = 10, 1H -Н в положенні 5), 5,28 (уш д, J = 10, 1H -Н в положенні 3'), 5,43 (д, J = 10, 1H -CONH-), 5,73 (д, J = 7,5, 1H -Н в положенні 2), 6,22 (уш т, J = 9, 1H -Н в положенні 13), 6,67 (с, 1H -Н в положенні 10), 7,25-7,45 (мт, 5H -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> в положенні 3'), 7,51 [мт, 3H -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-Н в положенні 3 та -Н в положенні 5) та -OCOC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (-Н в положенні 5)], 7,61 [т, J = 7,5, 1H -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-Н в положенні 4)], 7,88 [т, J = 8 і 1, 1H -OCOC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (-Н в положенні 4)], 8,12 [д, J = 7,5, 2H -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-Н в положенні 2 та -Н в положенні 6)], 8,20 [уш д, J = 8, 1H -OCOC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (-Н в положенні 3)], 8,82 [уш дд, J = 5 та 1, 1H -OCOC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (-Н в положенні 6)].

Згідно методики прикладу 1, але виходячи з 300мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β,10β-дигідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату, отримують 230мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β-метокси-9-оксо-10β-(пірид-2-іл-карбоніл)окси-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату у вигляді легкої маси білого кольору.

#### Приклад 3

Згідно методики прикладу 1, але виходячи з 300мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-10β-циклопентилкарбонілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату, отримують 96мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-10β-циклопентилкарбонілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β-метокси-9-оксо-окси-такс-11-ен-13α-іл-(2R,3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-феніл-пропіонату у

вигляді легкої маси білого кольору, яка має такі характеристики:

- обертальна здатність  $[\alpha]^{20}_D = -66^\circ (c = 0,5, \text{метанол})$ ,

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400МГц, дейтерохлороформ, хімічні зсуви δ в м.д.), константи зв'язування J в Гц) 1,25 (с, 6H -CH<sub>3</sub> в положенні 16 та 17), 1,39 [(с, 9H -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 1,55 - 1,80 та 1,90 - 2,10 (2мтс, 4H кожний -CH<sub>2</sub>- циклопентилу), 1,71 (с, 1H -ОН- в положенні 1), 1,75 (с, 3H -CH<sub>3</sub>), 1,82 та 2,75 (2мтс, 1H кожний -CH<sub>2</sub>- в положенні 6), 1,93 (с, 3H -CH<sub>3</sub>), 2,33 (д, J = 9, 2H -CH<sub>2</sub>- в положенні 14), 2,39 (с, 3H -COCH<sub>3</sub>), 2,95 (мт, 1H =CH-циклопентилу), 3,38 (с, 3H -OCH<sub>3</sub>), 3,40 (д, J = 5, 1H -ОН- в положенні 2'), 3,88 (д, J = 7,5, 1H -Н в положенні 3), 3,91 (дд, J = 11 та 7,5, 1H -Н в положенні 7), 4,19 та 4,32 (2д, J = 8,5, 1H кожний -CH<sub>2</sub>- в положенні 20), 4,65 (мт, 1H -Н в положенні 2'),

4 98 (уш д, J = 10, 1H -H в положенні 5), 5 28 (уш д, J = 10, 1H -H в положенні 3'), 5 41 (д, J = 10, 1H -CONH-), 5 68 (д, J = 7 5, 1H -H в положенні 2), 6 21 (уш т, J = 9, 1H -H в положенні 13), 6 45 (с, 1H -H в положенні 10), 7 25-7 45 (мт, 5H -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> в положенні 3'), 7 51 [т, J = 7 5, 2H -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H в положенні 3 та -H в положенні 5)], 7 63 [т, J = 7 5, 1H -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H в половині 4)], 8 12 [д, J = 7 5, 2H -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H в положенні 2 та -H в положенні 6)]

Згідно методики прикладу 1, але виходячи з 300мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β,10β-дигідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату, отримують 410мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-10β-циклопентилкарбонілокси-5β,20-епокси-1α-гідрокси-7α-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату, у вигляді легкої маси білого кольору

#### Приклад 4

Згідно методики прикладу 1, але виходячи з 300мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-10β-циклопропілкарбонілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату, отримують 130мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-10β-циклопропілкарбонілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β-метокси-9-оксо-оксид-такс-11-ен-13α-іл-(2R,3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-феніл-пропіонату у вигляді легкої маси білого кольору, яка має такі характеристики

- обертальна здатність  $[\alpha]^{20}_D = -71^\circ$  (с = 0,5, метанол),

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400МГц, дейтерохлороформ, хімічні зсуви δ в м д), константи зв'язування J в Гц) 1 00 та 1 19 (2мтс, 2H кожний -CH<sub>2</sub> циклопропілу), 1 25 (с, 3H -CH<sub>3</sub> в положенні 16 або 17), 1 27 (с, 3H -CH<sub>3</sub> в положенні 16 або 17), 1 39 [с, 9H -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] 1 71 (с, 1H -ОН в положенні 1), 1 75 (с, 3H -CH<sub>3</sub>), 1,70-1,90 (мт, 1H -CH-циклопропілу), 1,82 та 2,75 (2мтс, 1H кожний -CH<sub>2</sub>- в положенні 6), 1 93 (с, 3H -CH<sub>3</sub>), 2 33 (д, J = 9, 2H -CH<sub>2</sub>- в положенні 14), 2 40 (с, 3H -COCH<sub>3</sub>), 3 35 (с, 3H -OCH<sub>3</sub>), 3 40 (д, J = 5, 1H -ОН- в положенні 2'), 3 88 (д, J = 7 5, 1H -H в положенні 3), 3 89 (дд, J = 11 та 7 5, 1H -H в положенні 7), 4 19 та 4 32 (2д, J = 8 5, 1H кожний -CH<sub>2</sub>- в положенні 20), 4 65 (мт, 1H -H в положенні 2'), 5 00 (уш д, J = 10, 1H -H в положенні 5), 5 28 (уш д, J = 10, 1H -H в положенні 3'), 5 42 (д, J = 10, 1H -CONH-), 5 68 (д, J = 7 5, 1H -H в положенні 2), 6 21 (уш т, J = 9, 1H -H в положенні 13), 6 48 (с, 1H -H в положенні 10), 7 25-7 45 (мт, 5H -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> в положенні 3'), 7 52 [т, J = 7 5, 2H -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H в положенні 3 та -H в положенні 5)], 7 64 [т, J = 7 5, 1H -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H в положенні 4)], 8 12 [д, J = 7 5, 2H -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H в положенні 2 та -H в положенні 6)]

Згідно методики прикладу 1, але виходячи з 300мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β,10β-дигідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-

метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату, отримують 435мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-10β-циклопропілкарбонілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату, у вигляді легкої маси білого кольору

#### Приклад 5

Згідно методики прикладу 1, але виходячи з 430мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β-метокси-10β-метоксиацетокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату, отримують 164мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β,20-епокси-1β-гідрокси-7β-метокси-10β-метоксиацетокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-феніл-пропіонату у вигляді легкої маси білого кольору, яка має такі характеристики

- обертальна здатність  $[\alpha]^{20}_D = -48^\circ$  (с = 0,5, метанол),

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300МГц, дейтерохлороформ, хімічні зсуви δ в м д), константи зв'язування J в Гц) 1 17 (с, 3H -CH<sub>3</sub>), 1 22 (с, 3H -CH<sub>3</sub>), 1 35 [(с, 9H -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] 1-75 (с, 3H -CH<sub>3</sub>), 1 82 та 2 75 (2мтс, 1H кожний -CH<sub>2</sub>- в положенні 6), 1 90 (с, 3H -CH<sub>3</sub>), 2 30 (д, J = 9, 2H -CH<sub>2</sub>- в положенні 14), 2 37 (с, 3H -COCH<sub>3</sub>), 3 35 та 3 55 (2с, 3H кожний -OCH<sub>3</sub>), 3 40 (д, J = 5, 1H -ОН- в положенні 2'), 3 85 (д, J = 7, 1H -H в положенні 3), 3 88 (дд, J = 11 та 7, 1H -H в положенні 7), 4 17 та 4 32 (2д, J = 8 5, 1H кожний -CH<sub>2</sub>- в положенні 20), 4 19 та 4 27 (2д, J = 15, 1H кожний -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4 65 (мт, 1H -H в положенні 2'), 4 97 (уш д, J = 10, 1H -H в положенні 5), 5 25 (уш д, J = 10, 1H -H в положенні 3'), 5 42 (д, J = 10, 1H -CONH-), 5 66 (д, J = 7, 1H -H в положенні 2), 6 18 (уш т, J = 9, 1H -H в положенні 13), 6 52 (с, 1H -H в положенні 10), 7 30-7 50 (мт, 5H -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> в положенні 3'), 7 51 [т, J = 7 5, 2H -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H в положенні 3 та -H в положенні 5)], 7 63 [т, J = 7 5, 1H -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H в положенні 4)], 8 12 [д, J = 7 5, 2H -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H в положенні 2 та -H в положенні 6)]

Нові продукти загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II), проявляють значну інгібуючу активність по відношенню до аномальної проліферації клітин та мають терапевтичні властивості, що дозволяють лікувати захворювання з патологічними станами, які пов'язані з аномальною проліферацією клітин. Патологічні стани являють собою аномальну проліферацію злоякісних або незлоякісних клітин різних тканин та/або органів, до яких належать, серед інших, м'язеві, кісткові або сполучні тканини, шкіра, головний мозок, легені, статеві органи, лімфатичні або ниркові системи, клітини молочних залоз або клітини крові, печінка, органи травлення, підшлункова залоза та щитовидна залоза або наднирники. Ці патологічні стани можуть також являти собою псоріаз, щільні пухлини, ракові захворювання яєчника, молочних залоз, головного мозку, простати, ободової кишки, шлунку, нирок або тестикул, саркому Капоши, холангіокарциному, хоріокарциному,

невробластоми, пухлину Вілмса, хворобу Ходжкіна, меланому, множинні мієломи, лімфоцитарні хронічні лейкоми, гранулоцитарні гострі або хронічні лімфоми. Нові продукти згідно винаходу особливо придатні для лікування раку еячника. Продукти згідно винаходу можна використовувати для запобігання або уповільнення виникнення або повторного виникнення патологічних станів або для лікування цих патологічних станів.

Продукти згідно винаходу можна вводити хворому у різних формах, які придатні для обраного шляху введення, найкращим з яких є парентеральний шлях. До парентерального шляху введення належить внутрішньовенне, інтраперитональне, внутрішньом'язеве або підшкірне введення. Найкращими є інтраперитональний та внутрішньовенний шляхи введення.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять принаймні один продукт загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II), в ефективній кількості, придатній для застосування в терапії людини або тварини. Композиції готують звичайними методами, використовуючи одну або декілька добавок, насів або ексципієнтів, які є фармацевтично придатними. До придатних носіїв належать розріджувачі, стерильні водні середовища та різноманітні нетоксичні розчинники. Найкращі форми для композицій - це водні середовища або суспензії, розчини для ін'єкцій, які можуть містити емульгатори, барвники, консерванти або стабілізатори.

Вибір добавок або ексципієнтів залежить від розчинності та хімічних властивостей продукту, конкретного способу введення та від усталеної фармацевтичної практики.

Для парентерального введення використовують стерильні водні або неводні розчини або суспензії. Для виготовлення неводних розчинів або суспензій можна використовувати природні рослинні олії, такі як маслинова олія, кунжутна олія або парафінова олія, або складні органічні ефіри для ін'єкцій, такі як етилолеат. Стерильні водні розчини можуть являти собою розчин фармацевтично придатної солі у воді. Водні розчини придатні для внутрішньовенного введення за умови, якщо встановлено необхідне значення pH та забезпечено його ізотонічність, наприклад, за допомогою хлориду натрію або глюкози. Стерилізацію можна виконати шляхом нагрівання або будь-яким іншим способом, який не погіршує властивості композиції.

Зрозуміло, всі продукти, що входять до складу композиції згідно винаходу, мають бути чистими та нетоксичними в кількостях, які використовуються.

Композиції можуть містити принаймні 0,01% терапевтично активного продукту. Кількість активного продукту в композиції є такою, щоб можна було призначити потрібне дозування. У найкращому випадку, композиції отримують таким чином, щоб разова доза містила близько 0,01-1000мг активного продукту для введення парентеральним шляхом.

Терапевтичне лікування можна проводити

одночасно з іншим терапевтичним лікуванням, яке включає використання цитостатичних лікарських засобів, моноклональних антитіл, імуноопічної терапії або рентгенотерапії або модифікаторів біологічних відгуків. Модифікатори відгуків включають, без обмежень, лімфокіни та цитокіни, такі як інтерлейкіни, інтерферони ( $\alpha$ ,  $\beta$  або  $\gamma$ ) та фактор некрозу пухлини. Іншими хіміотерапевтичними агентами, придатними для лікування порушень, які виникають внаслідок аномальної проліферації клітин, є, без обмежень, алкілюючі агенти, такі як прічинні гази, наприклад, мехлоретамін, циклофосфамід, мелфалан та хлорамбуцил, алкілсульфонати, такі як бісульфан, нітрососечовини, такі як кармустин, ломустин, семустин та стрептозоцин, триазени, такі як дакарбазин, антиметаболіти, такі як аналоги фолієвої кислоти, наприклад, метотрексат, аналоги піримідина, такі як флуороурацил та цитарабін, аналоги пуринів, такі як меркаптопуридин та тіогуанін, природні продукти, такі як алкалоїди віпса, наприклад, вінбластин, вінкристин та віндезин, епіподофілотоксини, такі як етопосид та теніпосид, антибіотики, такі як дактиноміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, блеомицин, плікаміцин та мітоміцин, ферменти, такі як L-аспарагіназа, різноманітні агенти, такі як координаційні комплекси платини, наприклад, як цисплатин, похідні сечовини, такі як гідроксисечовина, похідні метилгідразина, такі як просарбазин, адренокортикоїдні супресори, такі як адренокортикостероїди, наприклад, преднізон, прогестини, такі як гідроксипрогестеронапроат, метоксипрогестеронацетат та мегестролацетат, естрогени, такі як діетилстрільбестрол та етинілестрадіол, антиестрогени, такі як тамоксифен, андрогени, такі як тестостеронпропіонат та флуоксиместрон.

Дози, які використовуються для проведення лікування згідно винаходу, є такі, що дозволяють здійснювати профілактику або отримувати максимум терапевтичного відгуку. Дози змінюються в залежності від форми введення, конкретно обраного продукту та характеристик, що властиві суб'єкту, якого лікують. Взагалі, дози являють собою такі, що є терапевтично ефективними для лікування порушень, які виникають внаслідок аномальної проліферації клітин. Продукти згідно винаходу можна вводити настільки часто, наскільки це необхідно для досягнення бажаного терапевтичного ефекта. У деяких хворих швидко може виникати реакція-відгук на відносно сильні або слабкі дози, після цього потрібні слабкі підтримуючі дози або можна відмовитися від їхнього введення. Звичайно слабкі дози використовують на початку лікування та, якщо необхідно, вводять все більше і більше посилені дози до досягнення оптимального ефекта. В інших випадках може виявитися необхідним введення підтримуючих доз 1-8 разів на день, найкраще 1-4 рази, в залежності від фізіологічних потреб конкретного хворого. Також для деяких хворих можливе введення лікарського засобу тільки два рази на день.

Для людини, дози звичайно складають 0,01-200мг/кг. Для введення інтраперитональним



шляхом дози звичайно становлять 0,1-100мг/кг, краще - 0,5-50мг/кг та найкраще - 1-10мг/кг. Для введення внутрішньовенно дози звичайно становлять 0,1-50мг/кг, краще - 0,1-5мг/кг та найкраще - 1-2мг/кг. Зрозуміло, що для вибору найбільш відповідного дозування потрібно враховувати шлях введення, масу хворого, загальний стан його здоров'я, його вік та усі фактори, які можуть впливати на ефективність

лікування. Наступний приклад ілюструє композицію згідно винаходу

#### Приклад

40мг отриманого в прикладі 1 продукту розчиняють в 1см<sup>3</sup> Емульфора EL 620 та 1см<sup>3</sup> етенолу, потім розчин розбавляють, додаючи 18см<sup>3</sup> фізіологічної сироватки

Композицію вводять методом перфузії протягом 1 години з фізіологічним розчином