



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61883 (13) C2

(51) 7 C07D305/14, A61K31/335

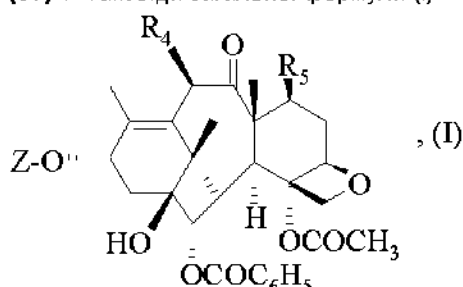
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТАКСОЇДИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

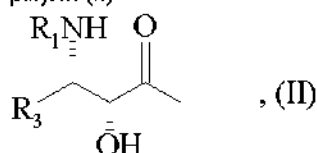
2

- (21) 97094764
 (22) 25 03 1996
 (24) 15 12 2003
 (86) PCT/FR96/00440, 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 94 18164 A, 18 08 1994
 EP 0 639 577 A1, 22 02 1995
 (57) 1 Таксоїди загальної формули (I)



в якій:

Z означає атом водню або радикал загальної формули (II)



в якій

R₁ означає бензоільний радикал, можливо, замінений одним або декількома атомами або радикалами, однаковими або різними, що вибирають з атомів галогену та алкільних радикалів з 1-4 атомами вуглецю, алкоксильних радикалів з 1-4 атомами вуглецю або трифторметилу, теноільний або фурильний радикал або радикал

R₂- O-CO- ,в якому R₂ 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 замінені одним або декількома замісниками, що вибирають з атомів галогену та гідроксильного радикалу, алкоксильного радикалу з 1-4 атомами вуглецю, діалкіламінорадикалу, кожна алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, піперидино-, морфоліно-, піперазин-1-іл-радикалу (можливо, заміненого в положенні 4 алкільним радикалом з 1-4 атомами вуглецю або фенілапкільним 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, заміненого одним або декількома атомами або радикалами, що вибирають з атомів галогену та алкільних радикалів з 1-4 атомами вуглецю або алкоксильних радикалів з 1-4 атомами вуглецю), ціанорадикалу, карбоксильного радикалу або алкоксикарбонільного радикалу, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю,

- фенільний або α- або β-нафтильний радикал, можливо, замінений одним або декількома атомами або радикалами, які вибирають з атомів галогену і алкільних радикалів з 1-4 атомами вуглецю або алкоксильних радикалів з 1-4 атомами вуглецю, або ароматичний гетероциклічний п'ятичленний радикал, що вибирають переважно з фурильного та тієнільного радикалів,

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

R₃ 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 α- або β-нафтильний радикал, можливо, замінений одним або декількома атомами або радикалами, що вибирають з атомів галогену та алкільних, алкенільних, алкінільних, арильних, арилалкільних,

(13) C2

(11) 61883

(19) UA

алкоксильних, алкілтіо-, арилокси-, арилтіо-, гідроксильного, гідроксипільного, меркапто-, формільного, ацильного, ациламіно-, ароіламіно-, алкоксикарбоніламіно-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксильного, алкоксикарбонільного, карбамоільного, алкілкарбамоільного, діалкілкарбамоільного, ціано-, нітро- та трифторметильного радикалів, або ароматичний п'ятичленний гетероциклічний радикал, що містить один або декілька гетероатомів, однакових або різних, що вибирають з атомів азоту, кисню або сірки, та, можливо, заміщений одним або декількома замісниками, однаковими або різними, що вибирають з атомів галогену та алкільних, арильних, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, алкоксикарбоніламіно-, ацильного, арилкарбонільного, ціано-, карбоксильного, карбамоільного, алкілкарбамоільного, діалкілкарбамоільного або алкоксикарбонільного радикалів, при умові, що в замісниках фенільного, α - або β -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, та що арильні радикали являють собою фенільні або α - або β -нафтильні радикали,

R_4 означає алкоксильний радикал з 1-6 атомами вуглецю в лінійному або розгалуженому ланцюгу, алкенілокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю в лінійному або розгалуженому ланцюгу, алкінілокси-радикал з 3-8 атомами вуглецю в лінійному або розгалуженому ланцюгу, циклоалкілокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю, циклоалкенілокси-радикал з 4-6 атомами вуглецю, причому ці радикали, можливо, заміщені одним або декількома атомами галогену або алкоксильними радикалами з 1-4 атомами вуглецю, алкілтіо-радикалом з 1-4 атомами вуглецю або карбоксильним радикалом, алкілоксикарбонільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, ціано-радикалом, 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 зв'язана, утворює насичений гетероциклічний п'яти- або шестичленний радикал, можливо, той, що містить другий гетероатом, що вибирають з атомів кисню, сірки або азоту, можливо, заміщений алкільним радикалом з 1-4 атомами вуглецю або фенільним радикалом, або фенілапкільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю,

R_5 означає алкоксильний радикал з 1-6 атомами вуглецю в лінійному або розгалуженому ланцюгу (можливо, заміщений алкокси-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, можливо, заміщені одним або декількома атомами галогену або алкоксильним радикалом з 1-4 атомами вуглецю, алкілтіо-радикалом з 2-4 атомами вуглецю або карбоксильним радикалом, алкілоксикарбонільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, ціано-радикалом, карбамоільним радикалом, N-алкілкарбамоільним або N,N-

діалкілкарбамоільним радикалом, кожна алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю або разом з атомом азоту, з яким вона зв'язана, утворює насичений гетероциклічний п'яти- або шестичленний радикал, можливо, той, що містить другий гетероатом, що вибирають з атомів кисню, сірки або азоту, можливо, заміщений алкільним радикалом з 1-4 атомами вуглецю або фенільним радикалом, або фенілапкільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю

2 Таксоїди за п 1, які відрізняються тим, що Z означає атом водню або радикал загальної формули (II), в якій

R_1 означає бензоільний радикал або радикал

R_2 - O-CO- ,

в якому 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 декількома атомами або радикалами, однаковими або різними, що вибирають з атомів галогену та алкільних, алкоксильних, діалкіламіно-, ациламіно-, алкоксикарбоніламіно- або трифторметильного радикалів, або фур-2-ільний або фур-3-ільний радикал, тієн-2-ільний або тієн-3-ільний радикал або тiazол-2-, -4- або -5-ільний радикал, та R_4 та R_5 , однакові або різні, кожний, означає лінійний або розгалужений алкілоксильний радикал з 1-6 атомами вуглецю

3 Таксоїди за п 1, які відрізняються тим, що Z означає атом водню або радикал загальної формули (II), в якій

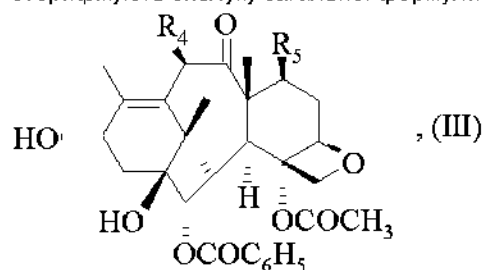
R_1 означає бензоільний радикал або радикал

R_2 - O-CO- ,

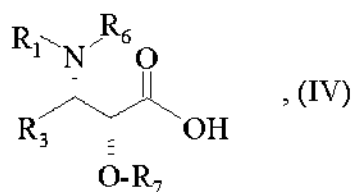
в якому R_2 означає трет-бутильний радикал, та R_3 означає ізобутильний, ізобутенільний, бутенільний, циклогексильний, фенільний, фур-2-ільний, фур-3-ільний, тієн-2-ільний, тієн-3-ільний, тiazол-2-ільний, тiazол-4-ільний або тiazол-5-ільний радикал,

R_4 та R_5 , однакові або різні, означають, кожний, метокси-, етокси- або пропокси-радикал

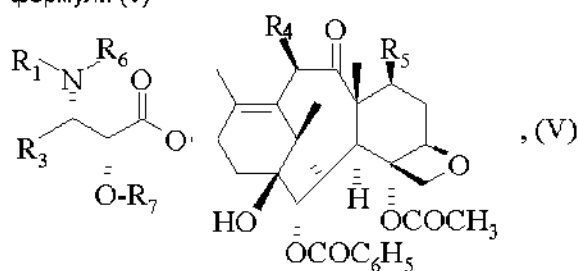
4 Спосіб одержання таксоїдів, що описані у будь-якому з пп 1, 2 або 3, де Z означає радикал загальної формули (II), який відрізняється тим, що етерифікують сполуку загальної формули (III)



в якій R_4 та R_5 мають значення, що вказані у будь-якому з пп 1, 2 або 3, за допомогою кислоти загальної формули (IV)



в якій R_1 та R_3 мають вищевказані значення, та або R_6 означає атом водню, а R_7 означає захисну для гідроксильної функції групу, або R_6 та R_7 разом утворюють насичений п'яти- або шестичленний гетероцикл, або за допомогою похідної 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 вищевказане значення, захисні групи якого, що позначені як R_7 та/або R_6 та R_7 , замінюють атомами водню

5 Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що етерифікацію здійснюють за допомогою кислоти загальної формули (IV) в присутності агента конденсації та активуючого агента в органічному розчиннику при температурі від -10°C до 90°C

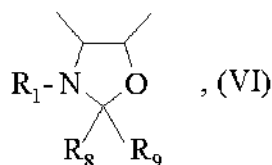
6 Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що етерифікацію здійснюють за допомогою кислоти загальної формули (IV) у формі симетричного ангідриду, у присутності активуючого агента в органічному розчиннику та при температурі від 0°C до 90°C

7 Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що етерифікацію здійснюють, використовуючи кислоту загальної формули (IV) у формі галогідангідриду або у формі змішаного ангідриду з аліфатичною або ароматичною кислотою, можливо, того, що отримують in situ, в присутності основи, в органічному розчиннику при температурі від 0°C до 80°C

8 Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що захисні групи R_7 та/або R_6 та R_7 замінюють атомами водню, в залежності від їх природи, таким чином

1) коли R_6 означає атом водню, а R_7 означає захисну для гідроксильної функції групу, захисні групи замінюють атомами водню за допомогою неорганічної або органічної кислоти, що використовують індивідуально або у суміші, в органічному розчиннику, що вибирають з спиртів, простих ефірів, складних ефірів, аліфатичних вуглеводнів, галогенованих аліфатичних вуглеводнів, ароматичних вуглеводнів або нітрilів, при температурі від -10°C до 60°C , або за допомогою джерела фторид-іонів, такого як комплекс фтороводневої кислоти з триетиламіном, або шляхом каталітичного підрування,

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



в якій

R_1 має вищевказане значення,

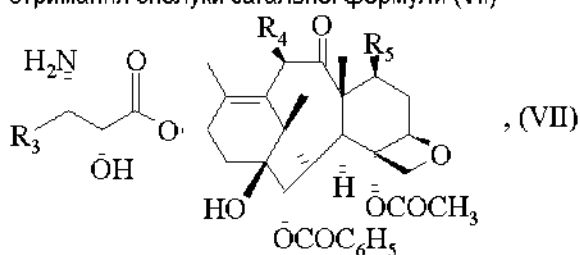
R_8 та R_9 , однакові або різні, означають атом водню або алкільний радикал з 1-4 атомами вуглецю, або арилкільний радикал, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, а арильна частина переважно означає фенільний радикал, можливо, заміщений одним або декількома алкоксильними радикалами з 1-4 атомами вуглецю, або арильний радикал, переважно той, що означає фенільний радикал, можливо, заміщений одним або декількома алкоксильними радикалами з 1-4 атомами вуглецю, або

R_8 означає алкоксильний радикал з 1-4 атомами вуглецю або тригалогенметильний радикал, такий як трихлорметильний радикал, або фенільний радикал, заміщений тригалогенметильним радикалом, таким як трихлорметильний радикал, та R_9 означає атом водню, або R_8 та R_9 разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють 4-7-членний цикл,

захисну групу, що утворена R_6 та R_7 , замінюють атомами водню, працюючи, в залежності від значень R_1 , R_8 та R_9 , таким чином

а) коли R_1 означає трет-бутоксикарбонільний радикал, R_8 та R_9 , однакові або різні, означають алкільний радикал або арилкільний 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, можливо, в органічному розчиннику, такому як спирт, для отримання сполуки загальної формули (VII)



в якій R_3 , R_4 та R_5 мають вищевказане значення, який ацилюють за допомогою бензоїлхлориду, в якому фенільне ядро, можливо, заміщене, теноїлхлориду, фуорілхлориду або сполуки загальної формули (VIII)

$R_2\text{-O-CO-X}$, (VIII)

в якій R_2 має вищевказане значення, а X означає атом галогену або залишок -O-R_2 або -O-CO-O-R_2 , для отримання сполуки загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II),

б) коли R_1 означає, можливо, заміщений бензоїльний радикал, теноїльний радикал або фуорільний радикал або радикал

$R_2-O-CO-$,

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 або декількома алкоксильними радикалами з 1-4 атомами вуглецю, та R_9 означає атом водню,

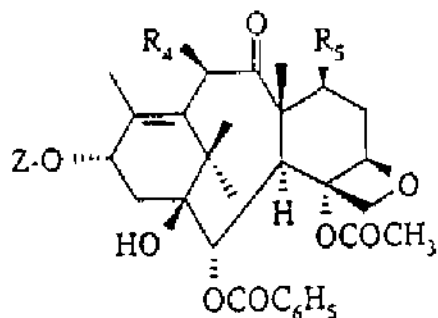
захисну групу, що утворена R_6 та R_7 , замінюють атомами водню у присутності неорганічної або органічної кислоти, що використовують індивідуально або у суміші, в стехіометричний або каталітичний кількості, в органічному розчиннику, що вибирають з спиртів, простих ефірів, складних ефірів, аліфатичних вуглеводнів, галогенованих аліфати-

чних вуглеводнів та ароматичних вуглеводнів, при температурі від -10°C до 60°C , переважно при $15-30^\circ\text{C}$

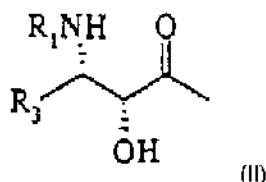
9 Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що вона містить принаймні одну сполуку за будь-яким з пп 1, 2 або 3, в якій Z означає радикал загальної формули (II), у сполученні з одним або декількома фармацевтично прийнятними розчинниками або домішками

10 Фармацевтична композиція за п 9, яка відрізняється тим, що вона додатково містить принаймні одну або декілька сумісних та фармакологічно активних сполук

Винахід відноситься до області синтезу біополічно активних речовин. Більш конкретно, 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 декількома атомами або радикалами, однаковими або різними, що вибираються з атомів галогену та алкільних радикалів з 1-4 атомами вуглецю, алкоксильних радикалів з 1-4 атомами вуглецю, алкоксильних радикалів з 1-4 атомами вуглецю або трифторметилу, теноільний або фуорільний радикал або радикал

$R_2-O-CO-$

в якому R_2 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 декількома замісниками, що вибираються серед атомів галогену та гідроксильного радикалу, алкоксильного радикалу з 1-4 атомами

вуглецю, діалкіламіно-радикалу, кожна алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, піперидино-, морфоліно-, піперазин-1-іл-радикала (можливо, заміщеного в положенні 4 алкільним радикалом з 1-4 атомами вуглецю або фенілалкільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю), циклоалкенільного радикалу з 3-6 атомами вуглецю, циклоалкенільного радикалу з 4-6 атомами вуглецю, фенільного радикалу (можливо, заміщеного одним або декількома атомами або радикалами, що вибираються серед атомів галогену та алкільних радикалів з 1-4 атомами вуглецю або алкоксильних радикалів з 1-4 атомами вуглецю), ціано-радикала, карбоксильного радикала або алкоксикарбонільного радикала, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю,

- фенільний або α - або β -нафтильний радикал, можливо, заміщений одним або декількома атомами або радикалами, що вибираються серед атомів галогену та алкільних радикалів з 1-4 атомами вуглецю або алкоксильних радикалів з 1-4 атомами вуглецю, або ароматичний гетероциклічний 5-членний радикал, що вибирається переважно серед фуорильного та тиєнільного радикалів, - або насичений гетероциклічний радикал з 4-6 атомами вуглецю, можливо, заміщений одним або декількома 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 3-8 атомами вуглецю, фенільний або α - або β -нафтильний радикал, можливо, заміщений одним або декількома атомами або радикалами, що вибираються серед атомів галогену та алкільних, алкенільних, алкінільних, арильних, аралкільних, алкоксильних, алкілтіо-, арилокси-, арилтіо-, гідроксильного, гідроксилалкільного, меркапто-, формільного, ацильного, ациламіно-, ароламіно-, алкоксикарбоніламіно-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксильного, алкоксикарбонільного, карбамоільного, алкілкарбамоільного, діалкілкарбамоільного, ціано-, нітро- та трифторметильного радикалів, або ароматичний 5-членний гетероциклічний радикал, що містить один або декілька ге-

тероатомів, однакових або різних, що вибираються серед атомів азоту, кисню або сірки, та, можливо, заміщений одним або декількома замісниками, однаковими або різними, що вибираються серед атомів галогену та алкільних, алкоксильних, арильних, арилоксильних, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, ациламіно-, алкоксикарбоніламіно-, ацильного, арилкарбонільного, ціано-, карбоксильного, карбамоільного, алкілкарбамоільного, діалкілкарбамоільного або алкоксикарбонільного радикалів, при умовах, що у замісниках фенільного, α - або β -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, та що арильні радикали представляють собою фенільні або α - або β -нафтильні радикали,

R_4 означає алкоксильний радикал з 1-6 атомами вуглецю в лійному або розгалуженому ланцюгу, алкенилокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю в лійному або розгалуженому ланцюгу, алкінілокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю в лійному або розгалуженому ланцюгу, циклоалкілокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю, циклоалкенилокси-радикал з 4-6 атомами вуглецю, причому ці радикали, можливо, заміщені одним або декількома атомами галогену або алкоксильним радикалом з 1-4 атомами вуглецю, алкілтіо-радикалом з 1-4 атомами вуглецю або карбоксильним радикалом, алкілоксикарбонільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, ціано-радикалом, 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 зв'язана, утворює насичений гетероциклічний п'яти- або шестичленний радикал, можливо той, що містить другий гетероатом, який вибирається 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,

R_5 означає алкоксильний радикал з 1-6 атомами вуглецю в лійному або розгалуженому ланцюгу (можливо, заміщений алкокси-радикалом з 1-4 атомами вуглецю) алкенилокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю, алкінілокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю, циклоалкілокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю, циклоалкенилокси-радикал з 3-6 атомами вуглецю, причому ці радикали, можливо, заміщені одним або декількома атомами галогену або алкоксильним радикалом з 1-4 атомами вуглецю, алкілтіо-радикалом з 2-4 атомами вуглецю або карбоксильним радикалом, алкоксикарбонільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, ціано-радикалом, карбамоільним радикалом, N-алкілкарбамоільним або N, N-діалкілкарбамоільним радикалом, кожна алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю або разом з атомом азоту, з яким вона зв'язана, утворює насичений гетероциклічний 5- або 6-членний радикал, можливо той, що містить другий гетероатом, який вибирається серед атомів кисню, сірки або азоту, можливо, заміщений алкільним радика-

лом з 1-4 атомами вуглецю або фенільним радикалом або фенілалкільним радикалом, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю

Переважно, арильними радикалами, які можуть бути представлені R_3 , є фенільні або α - або β -нафтильні радикали, можливо, заміщені одним або декількома атомами або радикалами, що вибираються серед атомів галогену (фтор, хлор, бром, йод) та алкільних, алкенільних, алкінільних, арильних, арилалкільних, алкоксильних, алкілтіо-, арилокси-, арилтіо-, гідроксильного, гідроксиалкільного, меркапто-, формільного-, ацильного, ациламіно-, ароіламіно-, алкоксикарбоніламіно-, аміно-, алкіламіно-, діалкіламіно-, карбоксильного, алкоксикарбонільного, карбамоільного, діалкілкарбамоільного, ціано-, нітро-та трифторметильного радикалів, при умові, що алкільні радикали та алкільні частини інших радикалів містять 1-4 атоми вуглецю, що алкенільні та алкінільні радикали містять 2-8 атомів вуглецю та що арильні радикали представляють собою фенільні або α - або β -нафтильні радикали

Переважно, гетероциклічні радикали, які можуть бути представлені R_3 ,

представляють собою ароматичні гетероциклічні п'ятичленні радикали, що містять один або декілька однакових або різних атомів, що вибираються серед атомів азоту, кисню або сірки, можливо, заміщені одним або декількома однаковими або різними замісниками, що вибираються 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, аміно-радикалу, алкіламіно-радикалу з 1-4 атомами вуглецю, діалкіламіно-радикалу, кожна алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, ациламіно-радикалу, ацильна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, алкоксикарбоніл-аміно-радикалу з 1-4 атомами вуглецю, ацильного радикалу з 1-4 атомами вуглецю, арилкарбонільного радикалу, арильна частина якого містить 6-10 атомів вуглецю, ціано-, карбокси-, карбамоільного радикалу, алкілкарбамоільного радикалу, алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, діалкілкарбамоільного радикалу, кожна алкільна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю, або алкоксикарбонільного радикалу, алкоксильна частина якого містить 1-4 атоми вуглецю

Переважно, радикали R_4 та R_5 , однакові або різні, означають лійні або розгалужені алкоксильні радикали з 1-6 атомами вуглецю, можливо, заміщені метокси-, етокси-, етиптіо-, карбокси-, метоксикарбонільним, етоксикарбонільним, ціано-, карбамоільним, N-метилкарбамоільним, N-етилкарбамоільним, N, N-диметилкарбамоільним, N, N-диетилкарбамоільним, N-піролідінокарбонільним або N-піперидинокарбонільним радикалом

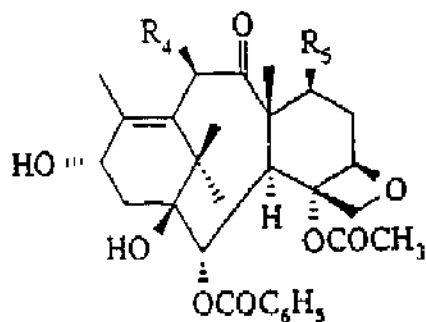
Більш переважно, даний винахід відноситься до продуктів загальної формули (I), в якій Z означає атом водню або радикал загальної формули (II), в R_1 означає бензоільний радикал або радикал R_2-O-CO , в якому R_2 означає трет-бутильний радикал, та R_3 означає алкільний радикал з 1-6 ато-

мами вуглецю, алкенильний радикал з 2-6 атомами вуглецю, циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю, фенільний радикал, можливо, заміщений одним або декількома атомами або радикалами, однаковими або різними, що вибираються серед атомів галогену (фтор, хлор) та алкільних (метил), алкоксильних (метокси-), диалкіламіно- (диметиламіно-), ациламіно- (ацетиламіно-), алкоксикарбонідаміно- (трет-бутоксикарбоніламіно-) або трифторметильного радикалів, або 2- або 3-фурильний, 2- або 3-тиєний або 2-тиазоліний, 4-тиазоліний або 5-тиазоліний радикал, та R_4 та R_5 , однакові або різні, означають, кожний, лінійний або розгалужений алкоксильний радикал з 1-6 атомами вуглецю

Ще більш переважно, даний винахід відноситься до продуктів загальної формули (I), в якій Z означає атом водню або радикал загальної формули (II), в якій R_1 означає бензоільний радикал або радикал R_2-O-CO , в якому R_2 означає трет-бутильний радикал, та R_3 означає ізобутильний, ізобутенільний, бутенільний, циклогексильний, фенільний, 2-фурильний, 3-фурильний, 2-тиєний, 3-тиєний, 2-тиазоліний, 4-тиазоліний або 5-тиазоліний радикали, R_4 та R_5 , однакові або різні, означають, кожний, метокси-, етокси- або пропоксид-радикал

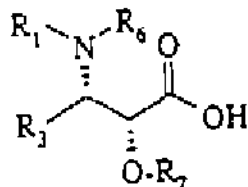
Сполуки загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II), володіє цінними протипухлинними та антилейкемічними властивостями

Відповідно даному винаходу, нові продукти загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II), можуть бути отримані шляхом етерифікації сполуки загальної формули (III)



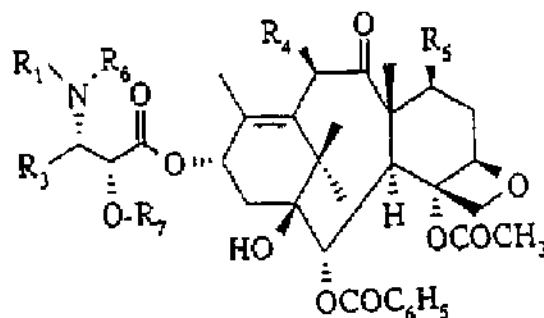
(III)

в якій R_4 та R_5 мають вищевказані значення, за допомогою кислоти загальної формули (IV)



(IV)

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



(V)

в якій R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 та R_7 мають вищевказані значення, з послідовною заміною захисних груп, що означають як R_7 та/або R_6 та R_7 , атомами водню

Етерифікацію до складного ефіру за допомогою кислоти загальної формули (IV) можна здійснювати в присутності агента конденсації (карбодімід, реакційноздатний карбонат) та активуючого агента (амінопіридину) в органічному розчиннику (прости ефіри, складні ефіри, кетони, нітрили, аліфатичні вуглеводні, галогеновані аліфатичні вуглеводні, ароматичні вуглеводні) при температурі від -10°C до 90°C

Етерифікацію також можна здійснювати, використовуючи кислоту загальної формули (IV) у формі симетричного ангідриду та працюючи в присутності активуючого агента (амінопіридину) в органічному розчиннику (прости ефіри, складні ефіри, кетони, нітрили, аліфатичні вуглеводні, галогеновані аліфатичні вуглеводні, ароматичні вуглеводні) при температурі від 0°C до 90°C

Етерифікацію також можна здійснювати, використовуючи кислоту загальної формули (IV) у формі галогеніду або змішаного ангідриду з аліфатичною або ароматичною кислотою, можливо, що отримується *in situ*, в присутності основи (третинний аліфатичний амін), працюючи в органічному розчиннику (прости ефіри, складні ефіри, кетони, нітрили, аліфатичні вуглеводні, галогеновані аліфатичні вуглеводні, ароматичні вуглеводні) при температурі від 0°C до 80°C

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

Коли R_6 означає атом водню, R_7 переважно означає метоксиметильний, 1-етоксietiльний, бензоілоксиметильний, триметилсилільний, триетилсилільний, β -триметилсилілетоксиметильний, бензоілоксикарбонильний або тетрагідропіранільний радикал

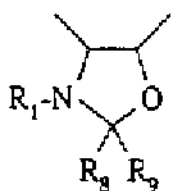
Коли R_6 та R_7 разом утворюють гетероцикл, то він представляє собою переважно оксазолідино-вий цикл, можливо, монозаміщений або гемдізаміщений в положенні 2

Заміну захисних груп R_7 та/або R_6 та R_7 атомами водню можна здійснювати, в залежності від їх природи, наступним чином

1) коли R_6 означає атом водню, а R_7 означає захисну групу гідроксильної функції, заміну захисних груп атомами водню здійснюють за допомогою неорганічної кислоти (соляна кислота, сірчана ки-

слота, фтористоводнева кислота) або органічної кислоти (оцтова кислота, метансульфокислота, трифторметансульфокислота, п-толуолсульфокислота), яку використовують індивідуально або у суміші, працюючи в органічному розчиннику, що вибирається серед спиртів, простих ефірів, складних ефірів, аліфатичних вуглеводнів, галогенованих аліфатичних вуглеводнів, ароматичних вуглеводнів або нітрів, при температурі від -10°C до 60°C , або за допомогою джерела фторид-іонів, такого, як комплекс фторводневої кислоти з триетиламіном, або шляхом каталітичного підрування,

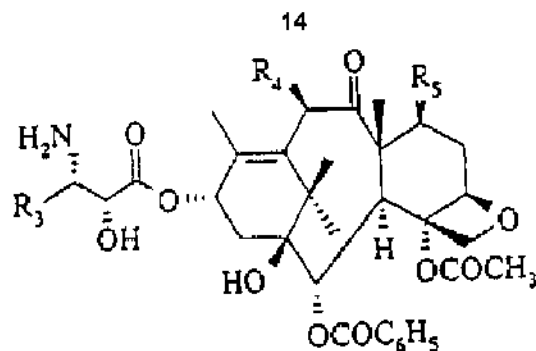
2) коли R_6 або R_7 разом утворюють насичений п'ятичленний або шестичленний гетероцикл та переважно оксазолідиновий цикл загальної формули (VI)



(VI)

в якій R_1 має вищевказане значення, а R_8 та R_9 , однакові або 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 декількома алкоксильними радикалами з 1-4 атомами вуглецю, або арильний радикал, переважно той, що означає фенольний радикал, можливо, заміщений одним або декількома алкоксильними радикалами з 1-4 атомами вуглецю, або R_8 означає алкоксильний радикал з 1-4 атомами вуглецю, тригалогенметильний радикал, такий, як трихлорметильний, або фенільний радикал, заміщений тригалогенметильним радикалом, таким, як трихлорметильний радикал, а R_9 означає атом водню, або ж R_8 та R_9 разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють 4-7-членний цикл, тоді заміну захисної групи, що утворена R_6 та R_7 , на атоми водню можна здійснювати, в залежності від значень R_1 , R_8 та R_9 , спідуючим чином

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



(VII)

в якій R_3 , R_4 та R_5 мають вищевказані значення, який ацилюють за допомогою бензоілхлориду, в якому фенільне ядро, можливо, заміщено, теноілхлориду, фуроілхлориду або продукту загальної формули (VIII)

$R_2\text{-O-CO-X}$ (VIII)

в якій R_2 має вищевказане значення, та X означає атом галогену (фтор, хлор) або залишок -O-R_2 або -O-CO-O-R_2 , з отриманням продукту загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II)

Переважно, продукт загальної формули (V) обробляють мурашиною кислотою при температурі біля 20°C для отримання продукту загальної формули (VII)

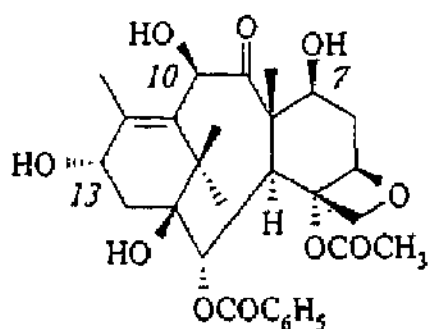
Переважно, ацилювання продукту загальної формули (VII) за допомогою бензоілхлориду, в якому фенільне ядро, можливо, заміщено, теноілхлориду або фуроілхлориду або продукту загальної формули (VIII) здійснюють в інертному органічному розчиннику, що вибирається серед складних ефірів, таких, як етилацетат, ізопропілацетат або н-бутилацетат, та галогенованих аліфатичних вуглеводнів, таких, як дихлорметан або 1,2-дихлоретан, в присутності неорганічної основи, такої, як гідрокарбонат натрію, або органічної основи, такої, як триетиламін. Реакцію проводять при температурі $0-50^{\circ}\text{C}$, переважно біля 20°C .

б) коли R_j означає бензоільний радикал, можливо, заміщений, теноільний або фуроільний радикал або радикал

$R_2\text{O-CO-}$

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 або декількома алкоксильними радикалами з 1-4 атомами вуглецю, та R_9 означає атом водню, то заміну захисної групи, що утворена R_6 та R_7 , на атоми водню здійснюють в присутності неорганічної кислоти (соляна кислота, сірчана кислота) або органічної кислоти (оцтова кислота, метансульфокислота, трифторметансульфокислота, п-толуолсульфокислота), яку використовують індивідуально або у суміші, в стехіометричній або каталітичній кількості, працюючи в органічному розчиннику, що вибирається серед спиртів, простих ефірів, складних ефірів, аліфатичних вуглеводнів, при температурі від -10°C до 60°C , переважно при $15-30^{\circ}\text{C}$

Відповідно винаходу, продукти загальної формули (III), тобто продукти загальної формули (I), в якій Z означає атом водню, R_4 та R_5 мають вищевказані значення, можуть бути отримані з 10-

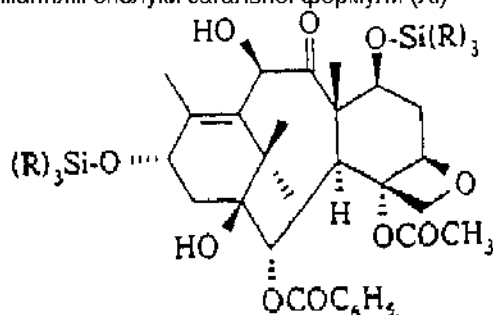


(IX)

Особливо переважно селективно захищати гідроксильні функції в положеннях 7 та 13, наприклад, у формі простого силільованого діефіру, який може бути отриманий шляхом дії силілгалогеніду загальної формули (X)

(R)₃Si-Гал (X)

в якій R, однакові або різні, означають алкільний радикал з 1-6 атомами вуглецю, можливо, заміщений фенільним радикалом, або циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю, або фенільний радикал, на 10-дезацетил-баккату (III) з отриманням сполуки загальної формули (XI)

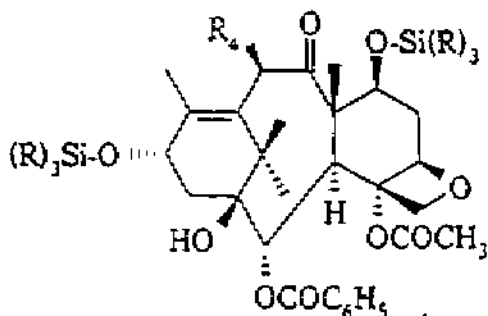


(XI)

в якій R має вищевказане значення, яку потім обробляють сполукою загальної формули (XII)

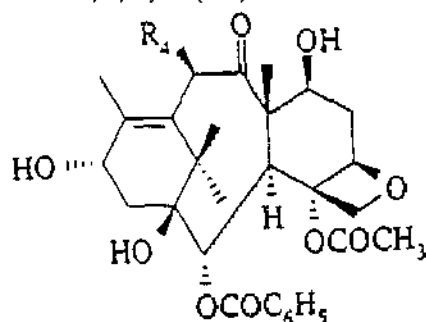
R'₄X₁ (XII)

в якій R'₄ означає радикал, такий, що R'₄-O ідентичний радикалу R₄, що має вищевказане значення, а X₁ означає залишок реакційноздатного складного ефіру, такий, як залишок ефіру сірчаної кислоти або сульфокислоти, або атом галогену, для отримання продукту загальної формули (XIII)



(XIII)

в якій R та R₄ мають вищевказане значення, потім силільовані захисні групи отриманої сполуки заміняють атомами водню для отримання продукту



(XIV)

в якій R₄ має вищевказане значення, який селективно етерифікують в положенні 7 шляхом дії сполуки загальної формули (XV)

R'₅-X₂ (XV)

в якій R'₅ означає радикал, такий, що R'₅-O ідентичний радикалу R₅, що має вищевказане значення, а X₂ означає атом галогену або залишок реакційноздатного складного ефіру, такий, як залишок ефіру сірчаної кислоти або сульфокислоти, для отримання продукту загальної формули (III)

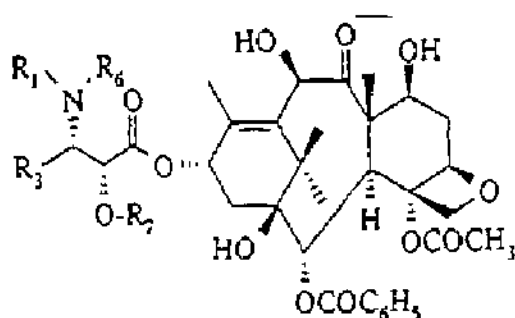
Звичайно, обробку силільованою похідною загальної формули (X) 10-дезацетил-баккату (III) здійснюють в піридині або триетиламіні, можливо, в присутності органічного розчинника, такого, як ароматичний вуглеводень, такий, як бензол, толуол та ксилоли, при температурі від 0°C до температури кипіння зворотним холодильником реакційної суміші

Звичайно, взаємодію сполуки загальної формули (XII) з сполукою загальної формули (XI) здійснюють після утворення солі металу з гідроксильною функцією в положенні 10 за допомогою гідриду лужного металу, такого, як гідрид натрію, амід лужного металу, такого, як амід літію, або алкільної похідної лужного металу, такого, як бутиллітій, працюючи в органічному розчиннику, такому, як диметилформамід або тетрагідрофуран, при температурі 0-50°C

Звичайно, заміну силільованих захисних груп сполуки загальної формули (XIII) атомами водню здійснюють за допомогою кислоти, такої, як фторводнева кислота або трифтороцтова кислота, в присутності основи, такої, як триетиламін або піридин, можливо, заміщений одним або декількома алкільними радикалами з 1-4 атомами вуглецю, при необхідності, у сполученні з інертним органічним розчинником, таким, як, наприклад, ацетонітрил, або галогенований аліфатичний вуглеводень, наприклад, дихлорметан, при температурі 0-80°C

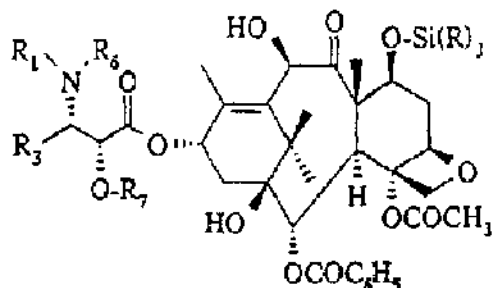
Звичайно, взаємодію сполуки загальної формули (XV) з сполукою загальної формули (XIV) здійснюють в умовах, ідентичних вищевказаним для обробки сполукою загальної формули (XII) сполуки загальної формули (XI)

Відповідно винаходу, сполуки загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II), R₄ має вищевказане значення, та R₅ має вищевказане значення, можна отримувати з сполуки загальної формули (XVI)



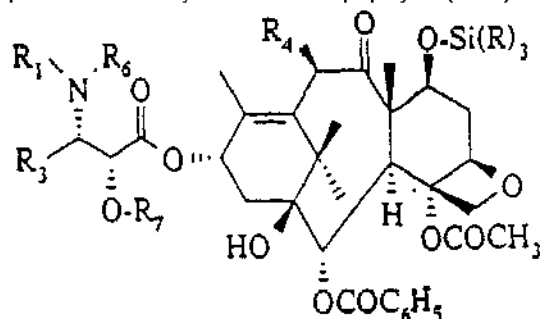
(XVI)

в якій R_1 , R_3 , R_6 та R_7 мають вищевказане значення, шляхом силілювання в положенні 7 за допомогою сполуки загальної формули (X) для отримання сполуки загальної формули (XVII)



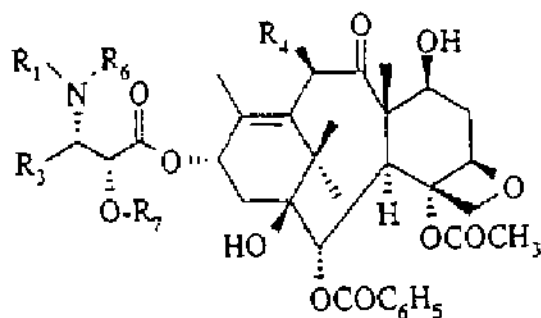
(XVII)

в якій R , R_1 , R_3 , R_6 та R_7 мають вищевказане значення, яке функціоналізує в положенні 10 за допомогою сполуки загальної формули (XII) з отриманням сполуки загальної формули (XVIII)



(XVIII)

в якій R , R_1 , R_3 , R_6 та R_7 мають вищевказане значення, силілювану захисну групу якого замінюють атомом водню для отримання сполуки загальної формули (XIX)

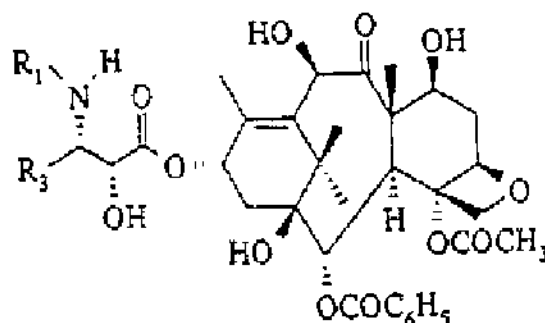


(XIX)

яка після взаємодії з сполукою загальної формули (XV), приводить до сполуки загальної формули (V), захисні групи якої замінюють атомами водню, отримуючи продукт загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II)

Реакції силілювання, функціоналізації та заміни захисних груп атомами водню здійснюють в умовах, аналогічних вищеописаним

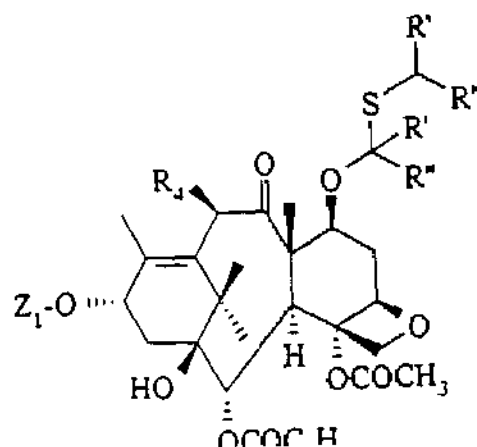
Сполуки загальної формули (XVI) можна отримувати в умовах, описаних в європейському патенті 0 336 841 та міжнародних заявках 92/09589 та 94/07878, або з сполук загальної формули (XX)



(XX)

в якій R_1 та R_3 мають вищевказане значення, відповідно відомим способам захисту гідроксильної функції у бічному ланцюгу, не торкаючись остальної частини молекули

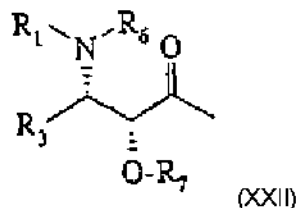
Відповідно винаходу, сполуки загальної формули (I), в якій Z означає атом водню або радикал загальної формули (II), можна отримувати шляхом впливу активованим нікелем Ренея в присутності аліфатичного спирту з 1-3 атомами вуглецю або простого ефіру, такого, як тетрагідрофуран або діоксан, на сполуку загальної формули (XXI)



(XXI)

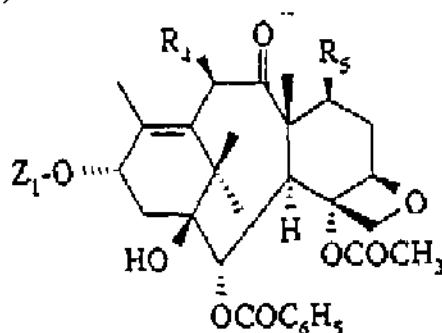
в якій R_4 має вищевказане значення, R' та R'' , однакові або різні, означають атом водню або алкільний радикал з 1-6 атомами вуглецю, алкєнільний радикал з 2-6 атомами вуглецю, алкїнільний радикал з 2-6 атомами вуглецю або циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю або циклоалкєнільний радикал з 3-6 атомами вуглецю, можливо, заміщений, або ж R' та R'' разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють циклоалкільний радикал з 3-6 атомами вуглецю

або циклоалкенільний радикал з 4-6 атомами вуглецю, Z_1 означає атом водню або радикал загальної формули (XXII)



(XXII)

в якій R_1 , R_3 , R_6 та R_7 мають вищевказане значення, отримують сполуку загальної формули (XXIII)

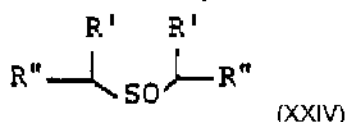


(XXIII)

з наступною, коли Z_1 означає радикал загальної формули (XXII), тобто коли сполука загальної формули (XXIII) ідентична сполуці загальної формули (V), заміною захисних груп, що позначаються як R_6 та/або R_6 та R_7 , атомами водню в вищеписаних умовах

Звичайно, активованим нікелем Ренея в присутності аліфатичного спирту або простого ефіру впливають при температурі від -10°C до 60°C

Відповідно винаходу, сполука загальної формули (XXI), в якій Z_1 та R_4 мають вищевказане значення, можна отримати шляхом взаємодії сульфоксиду загальної формули (XXIV)



(XXIV)

в якій R' та R'' мають вищевказане значення, з сполукою загальної формули (XIX)

Звичайно реакцію сульфоксиду загальної формули (XXIV), переважно диметилсульфоксиду, з сполукою загальної формули (XIX) проводять в присутності суміші оцтової кислоти з оцтовим ангідридом або похідної оцтової кислоти, такої, як галогеноцтова кислота, при температурі $0-5^\circ\text{C}$, переважно біля 25°C

Винахід відноситься також до 4α -ацетокси- 2α -бензоілокси- 5β , 20 -епокси- 1β -гідрокси- 7β , 10β -біс (метилтіометокси)- 9 -оксо-такс- 11 -ен- 13α -іл (2R, 4S, 5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату, що використовується в якості проміжного продукту для отримання диметоксипохідної таксомеру, а саме 4α -ацетокси- 2α -бензоілокси- 5β - 20 -епокси- 1β -гідрокси- 7β , 10β -диметокси- 9 -оксо-такс- 11 -ен- 13α -іл-(2R, 3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-феніл-пропінату

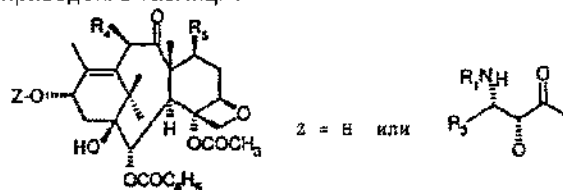
Винахід відноситься також до способу отримання 4α -ацетокси- 2α -бензоілокси- 5β , 20 -епокси- 1β -гідрокси- 7β , 10β -диметокси- 9 -оксо-такс- 11 -ен- 13α -іл-(2R, 3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-феніл-пропінату, що закладається в тому, що на першому етапі 4α -ацетокси- 2α -бензоілокси- 5β , 20 -епокси- 1β -гідрокси- 7β , 10β -тригідрокси- 9 -оксо-такс- 11 -ен- 13α -іл-(2R, 4S, 5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат обробляють диметилсульфоксидом у присутності оцтової кислоти, на другому етапі отриманий 4α -ацетокси- 2α -бензоілокси- 5β , 20 -епокси- 1β -гідрокси- 7β , 10β -біс (метилтіометокси)- 9 -оксо-такс- 11 -ен- 13α -іл-(2R, 4S, 5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат піддають взаємодії з етанольною суспензією нікеля Ренея, та на третьому етапі отриманий 4α -ацетокси- 2α -бензоілокси- 5β , 20 -епокси- 1β -гідрокси- 7β , 10β -диметокси- 9 -оксо-такс- 11 -ен- 13α -іл-(2R, 4S, 5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат піддають взаємодії з етанольним розчином соляної кислоти

Нові сполуки загальної формули (I), що отримуються шляхом здійснення способів відповідно винаходу, можуть бути очищені відомими методами, такими, як кристалізація або хроматографія

Продукти загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II), володіють чудовими біологічними властивостями. Оцінка антипроліферативних властивостей

Концентрацію лікарського засобу, що дає 50% інгібування росту (IC_{50}), визначали з двох або трьох окремих експериментів в 96-лунковому планшеті для мікрокультивування. Клітинні лінії, що висіянні при 3×10^4 - 3×10^5 клітин/мл ($0,2$ мл/лунка), вирощували на протязі 96-120 годин в присутності різних концентрацій лікарського засобу (кожна точка повторювалась чотири рази). Потім клітини інкубували на протязі 16 годин з $0,02\%$ нейтральним червоним. Клітини промивали та піддавали лізису з 1% SDS. Включення барвника, що відображує клітинний ріст та життєздатність, оцінювали шляхом виміру оптичної густини для кожної лунки при 540 та 346 нм, використовуючи Titertec багатолунковий спектрофотометр

У дослідженнях клонування KB клітини людського епідермоїдного раку в експоненційному рості оброблювали на протязі 1 години у рідкому середовищі, потім промивали та виливали з Noble Difico Agar в чашки Петрі (4 чашки/концентрація), як описано раніше. Кількість клітинних клонів (>60 клітин) вимірювали після 15 днів після інкубації при 37°C у повлажненій атмосфері з 5% CO_2 . Результати приведені в таблиці 1



Таблиця 1

Пример	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	Cl ₅₀ мкг/мл клетки КВ
1 + 2	t-BuO-CO	C ₆ H ₅	CH ₃ O	CH ₃ O	0 029
3	t-BuO-CO	C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ O	0 006
4	t-BuO-CO	C ₆ H ₅	CH ₃ CH(CH ₃)O	CH ₃ O	0 150

В тесті *in vitro* визначення біологічної активності здійснюють на тубуліні, вилученому з головного мозку свині, по методу M L Shelanski та співорб, Proc Natl Acad Sci USA, 70, 765-768 (1973). Вивчення деполімеризації мікротрубочок до тубуліну здійснюють по методу G Chauviere та співорб, C R Acad Sci, 293, серія II, 501-503 (1981). При цьому дослідженні продукти загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II), є прийнятними такими ж активними, як таксол та таксотер.

В тесті *in vivo* продукти загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II), показали себе активними в тесті з мишами, які трансплантували меланому B16, в дозах, що складають від 1 до 10 мг/кг при інтраперитонеальному введенні, а також у випадку рідких або твердих пухлин.

Нові продукти володіють протипухлинними властивостями, більш конкретно, володіють активністю у відношенні пухлин, які стійкі до таксолу[®] або таксотеру[®]. Такі пухлини включають пухлини ободової кишки, які мають високу експресію гену *mdr 1* (ген стійкості до багаточисленних лікарських засобів). Термін "стійкість до багаточисленних лікарських засобів" представляє собою загальноприйнятий термін, що означає стійкість пухлин до різних 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 вибирається по її стійкості до доксорубіцину (DOX), яка експресує ген *mdr 1*.

Слідуючі приклади ілюструють даний винахід.
Приклад 1

До суспензії, що містить 217,8 мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β, 13α-дигідрокси-7β, 10β-диметокси-9-оксо-такс-11-ена, 200 мг (2R, 4S, 5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбонової кислоти та 50 мг молекулярного решета 4 Å у вигляді порошка в 2 см³ етилацетату, при температурі біля 20°C послідовно додають 126 мг дициклогексикарбодіміду, потім 14 мг 4-N,N'-диметилоаміно-піридину. Отриману суспензію перемішують при температурі біля 20°C і в атмосфері аргону на протязі 16 годин, потім концентрують досуха при зниженому тиску (0,27 кПа) при температурі біля 40°C. Отриманий залишок очищають шляхом хроматографії при атмосферному тиску при використанні 50 г диоксида кремнію (0,063-0,2 мм), що містить в колонці діаметром 2 см (градієнт елювання суміш етилацетату з дихлорметаном у співвідношенні від 10:90 до 40:60 по об'єму), збираючи фракції по 10 см³. Фракції, що

містять тільки цільовий продукт, об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (0,27 кПа) при 40°C на протязі двох годин. Таким чином отримують 271,8 мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-7β, 10β-диметокси-9-оксо-такс-11-ена-13α-іл-(2R, 4S, 5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилата у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якої слідує:

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц, дейтерохлороформ з декількома краплями дейтерованого метанолу, хіміздвиги δ в м.д. (мільйонні частки), константи зв'язування J в Гц): 1,02 (с, 9H C(CH₃)₃), 1,10 (с, 3H CH₃), 1,17 (с, 3H CH₃), 1,63 (с, 3H CH₃), 1,65-1,85 та 2,60 (2м, 1H кожний CH₂ в положенні 6), 1,78 (масив, 3H CH₃), 2,02 та 2,15 (2 дд, J = 14 та 9, 1H кожний CH₂ в положенні 14), 2,14 (с, 3H CH₃), 3,22 та 3,35 (2 с, 3H кожний OCH₃), 3,64 (д, J = 7, 1H H в положенні 3), 3,37 (м, 1H H в положенні 7), 3,76 (с, 3H ArOCH₃), 4,06 та 4,16 (2 д, J = 8,5, 1H кожний CH₂ в положенні 20), 4,53 (д, J=5, 1H H в положенні 2'), 4,67 (с, 1H H в положенні 10), 4,85 (уш д, J=10, 1H H в положенні 5), 5,36 (м, 1H H в положенні 3'), 5,52 (д, J=7, 1H H в положенні 2), 6,07 (м, 1H H в положенні 13), 6,33 (масив, 1H H в положенні 5'), 6,88 (д, J=8,2H ароматичні H в орто-положенні до OCH₃), 7,25-7,40 (м, 7H ароматичні H в положенні 3' та ароматичні H в мета-положенні до OCH₃), 7,43 (т, J=7,5, 2H OCOC₆H₅ - H в пара-положенні), 7,58 (т, J=7,5, 1H OCOC₆H₅ - H в пара-положенні), 7,96 (д, J=7,5, 2H OCOC₆H₅ - H в орто-положенні).

Розчин 446,3 мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-7β, 10β-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R, 4S, 5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилата в 116 см³ 0,1н розчину хлороводню в етанолі витримують при перемішуванні та при температурі біля 0°C на протязі 16 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш потім розбавляють за допомогою 40 см³ дихлорметану та 5 см³ дистильованої води. Після декантації, водну фазу екстрагують за допомогою 5 см³ дихлорметану. Органічні фази об'єднують, сушать над сульфатом магнію, фільтрують через фільтр з фритованого скла, потім концентрують при зниженому тиску (0,27 кПа) при температурі біля 40°C. Таким чином отримують 424,2 мг твердої речовини білоджовтого кольору, яку очищають шляхом препаративної тонкошарової хроматографії (12 препаративних пластин фірми Мерк, силікагель 60F254, товщина 1 мм, нанесення у вигляді розчину у суміші метанолу з дихлорметаном (у об'ємному співвідношенні 5:95)). Після елювання зони, що відповідає

основному продукту, сумішню метанолу з дихлорметаном (в об'ємному співвідношенні 15/85), фільтрації через фільтр з фритованого скла, потім випарювання розчинників при зниженому тиску (0,27кПа) при температурі біля 40°C, отримують 126мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-7β, 10β-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іп-(2R,3S)-3-трет-бutoксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-феніл-пропіоната у вигляді повітряної маси кольору слонової кістки, характеристики якого спідуючі - обертальна здатність $\alpha_D^{20} = -32,9^\circ$ (с=0,5, метанол)

¹H-ЯМР-спектр (400МГц, дейтерохлороформ, хімздви́ги δ в м д, константи зв'язування J в Гц) 1,23 (с, 3H CH₃), 1,25 (с, 3H CH₃), 1,39 (с, 9H C(CH₃)₃), 1,70 (с, 1H OH в положенні 1), 1,75 (с, 3H CH₃), 1,82 та 2,72 (2 м, 1H кожний CH₂ в положенні 6), 1,91 (с, 3H CH₃), 2,31 (AB обмежений, 2H CH₂ в положенні 14), 2,39 (с, 3H COCH₃), 3,33 та 3,48 (2 с, 3H кожний OCH₃), 3,48 (м, 1H OH 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), 4,20 та 4,33 (2 д, J = 8,5, 1H кожний CH₂ в положенні 20), 4,65 (м, 1H H в положенні 2%) 4,83 (с, 1H H в положенні 10), 5,00 (уш д, J = 10, 1H H в положенні 5), 5,30 (уш д, J = 10, 1H H в положенні 3'), 5,47 (д, J = 10, 1H CONH), 5,66 (д, J = 7, 1H H в положенні 2), 6,24 (уш т, J = 9, 1H H в положенні 13), 7,30-7,50 (м, 5H ароматичні H в положенні 3'), 7,52 (т, J = 7,5, 2H OCOC₆H₅ - H в мета-положенні), 7,63 (т, J = 7,5, 1H OCOC₆H₅ - H в пара-положенні), 8,12 (д, J = 7,5, 2H OCOC₆H₅ - H в орто-положенні)

4α-Ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β, 13α-дигідрокси-7β, 10β-диметокси-9-оксо-такс-11-ен (або 7β, 10β-диметокси-10-дезатокси-баккатин (III)) може бути отриманий спідуючим чином

До розчину 500мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β, 7β, 13α-тригідрокси-10β-метокси-9-оксо-такс-11-ена в 5см³ йодметану та 0,5см³ диметилформаміду, що знаходиться в атмосфері аргону, при температурі біля 0°C порціями додають 88мг 50%-ного (за масою) гідриду натрію у вазелиновому маслі. Після витримування на протязі 45 хвилин при температурі біля 0°C, реакційну суміш розбавляють за допомогою 50см³ етилацетату та 8см³ дистильованої води. Після декантації органічну фазу промивають два рази по 8см³ дистильованою водою, потім 8см³ водного насиченого розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію, фільтрують через фільтр з фритованого скла та концентрують досуха при зниженому тиску (0,27кПа) при температурі біля 40°C. Таким чином отримують 570мг твердої речовини блідо-жовтого кольору, яку очищають шляхом хроматографії при атмосферному тиску при використанні 50г диоксида кремнію (0,063-0,2мм), що знаходяться в колонці діаметром 2,5см, елюючи сумішню метанолу з дихлорметаном (в об'ємному співвідношенні 2/98) та збираючи фракції по 10см³. Фракції, що містять тільки цільовий продукт, об'єднують та концентрують при зниженому тиску (0,27кПа) при 40°C на протязі двох годин. Таким чином отримують 380мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β, 13α-дигідрокси-7β, 10β-диметокси-9-оксо-такс-11-ена у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору,

характеристики якої спідуючі

¹H-ЯМР-спектр (400МГц, дейтерохлороформ з декількома краплями дейтерованого метанолу, хімздви́ги δ в м д, константи зв'язування J в Гц) 1,03 (с, 3H CH₃), 1,11 (с, 3H CH₃), 1,65 (с, 3H CH₃), 1,72 та 2,67 (2м, 1H кожний CH₂ в положенні 6), 2,05 (с, 3H CH₃), 2,21 (AB обмежений, J = 14 та 9, 2H CH₂ в положенні 14), 2,25 (с, 3H COCH₃), 3,26 та 3,40 (2с, 3H кожний OCH₃), 3,85 (д, J = 7, 1H H в положенні 3), 3,89 (дд, J = 11 та 6,5, 1H H в положенні 7), 4,12 та 4,25 (2 д, J = 8,5, 1H кожний CH₂ в положенні 20), 4,78 (уш т, J = 9, 1H H в положенні 13), 4,83 (с, 1H H в положенні 10), 4,98 (уш д, J = 10, 1H H в положенні 5), 5,53 (д, J = 7, 1H, H в положенні 2), 7,43 (т, J = 7,5, 2H OCOC₆H₅ - H в мета-положенні), 7,56 (т, J = 7,5, 1H OCOC₆H₅ - H в пара-положенні), 8,05 (д, J = 7,5, 2H OCOC₆H₅ - H в орто-положенні)

4α-Ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β, 7β, 13α-тригідрокси-10β-метокси-9-оксо-такс-11-ен (або 10β-метокси-10-дезатокси-баккатин (III)) може бути отриманий спідуючим чином

До розчину 3,62г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-10β-метокси-9-оксо-7β, 13α-бістриетилсилілокси-такс-11-ена в 30см³ дихлорметану, що знаходиться в атмосфері аргону, при температурі біля 0°C, повільно додають 50см³ комплексу фторводню з триетиламіном (3HF Et₃N). Після витримування на протязі 48 годин при температурі біля 20°C, реакційну суміш виливають в суспензію 100см³ водного пересиченого розчину гідрокарбонату натрію, що підтримується при температурі біля 0°C. Після декантації водну фазу повторно екстрагують три рази по 80см³ дихлорметаном, потім два рази по 80см³ етилацетатом. Органічні фази об'єднують, сушать над сульфатом магнію, відфільтровують та концентрують досуха при зниженому тиску (0,27кПа) при температурі біля 40°C. Таким чином отримують 3,45г жовтого кольору повітряної маси, яку очищають шляхом хроматографії при атмосферному тиску при використанні 150г диоксида кремнію (0,063-0,2мм), що містяться в колонці діаметром 3,5см, елюючи сумішню метанолу з дихлорметаном у об'ємному співвідношенні 5/95 та збираючи фракції по 35см³. Фракції, що містять тільки цільовий продукт, об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (0,27кПа) при 40°C на протязі двох годин. Таким чином отримують 1,97г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β, 7β, 13α-тригідрокси-10β-метокси-9-оксо-такс-11-ена у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якого спідуючі

¹H-ЯМР-спектр (400МГц, дейтерохлороформ, хімздви́ги δ в м д, константи зв'язування J в Гц) 1,10 (с, 3H CH₃), 1,19 (с, 3H CH₃), 1,48 (д, J = 8,5, 1H OH в положенні 13), 1,70 (с, 3H CH₃), 1,81 та 2,61 (2м, 1H кожний CH₂ в положенні 6), 2,09 (д, J = 5, 1H OH в положенні 7), 2,11 (с, 3H CH₃), 2,30 (с, 3H COCH₃), 2,32 (д, J = 9, 2H CH₂ в положенні 14), 3,48 (с, 3H OCH₃), 3,97 (д, J = 7, 1H H в положенні 3), 4,18 та 4,33 (2 д, J = 8,5, 1H кожний CH₂ в положенні 20), 4,31 (м, 1H H в положенні 7), 4,93 (м, 1H H в положенні 13), 4,99 (с, 1H H в положенні 10), 5,01 (уш д, J = 10, 1H H в положенні 5), 5,66

(д, J = 7,1Н Н в положенні 2), 7 49 (т, J = 7 5,2Н ОСОС₆H₅ - Н в мета-положенні), 7 63 (т, J = 7 5, 1Н ОСОС₆H₅ - Н в пара-положенні), 8 12 (д, J = 7 5, 2Н ОСОС₆H₅ - Н в орто-положенні)

4α-Ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-пдрокси-10β-метокси-9-оксо-7β,13α-бістроетилсилілокси-такс-11-ен (або 10β-метокси-10-дезацетокси-7-13-бістриетилсиліл-баккатин (III)) може бути отриманий слідуючим чином

До розчину 5г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β, 10β-дигідрокси-9-оксо-7β,13α-бістроетилсилілокси-такс-11-ена в 25см³ йодметану, що підтримується в атмосфері аргону, при температурі біля 0°C порціями додають 375мг 50%-ного (по масі) пдриду натрію у вазелиновому маслі. Розчин витримують при перемішуванні на протязі 45 хвилин при температурі біля 0°C, потім на протязі 5 годин 30 хвилин при температурі біля 20°C. Реакційну суміш знову охолоджують до температури біля 0°C та порціями додають 125 мг 5%-ного (по масі) пдрида натрію у вазелиновому маслі. Після витримування на протязі 1 години при 20°C, потім 18 годин при 5°C, реакційну суміш розбавляють за допомогою 50см³ дихлорметану, виливають в 50см³ водного насиченого розчину хлориду аммонію та декантують. Водну фазу екстрагують 2 рази по 30см³ дихлорметаном, потім органічні фази об'єднують, промивають за допомогою 10см³ дистильованої води, сушать над сульфатом магнію, фільтрують через фільтр з фритованого скла та концентрують досуха при зниженому тиску (0 27кПа) при температурі біля 40°C. Таким чином отримують 5 15г повітряної маси жовтого кольору, яку очищають шляхом хроматографії при атмосферному тиску при використанні 300г диоксиду кремнію (0 063-0 2мм), що містяться в колонці діаметром 5см (градієнт елювання суміш етилацетата з дихлорметаном в об'ємному співвідношенні від 0 100 до 10 90), збираючи фракції по 30см³. Фракції, що містять тільки цільовий продукт, об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (0 27кПа) при 40°C на протязі двох годин. Таким чином отримують 3 62г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-пдрокси-10β-метокси-9-оксо-7β,13α-бістриетилсилілокси-такс-11-ена у вигляді повітряної маси блідо-жовтого кольору, характеристики якого слідуючі

¹H-ЯМР-спектр (600МГц, дейтерохлороформ, хімздвиги δ в м д, константи зв'язування J в Гц) 0 58 та 0 69 (2 м, 6Н кожний CH₂ етила), 0 97 та 1 04 (2 т, J = 7 5,9Н кожний CH₃ етила), 1 15 (с, 3Н CH₃), 1 18 (с, 3Н CH₃), 1 58 (с, 1Н OH в положенні 1), 1 68 (с, 3Н CH₃), 1 89 та 2 48 (2 м, 1Н кожний CH₂ в положенні 6), 2 04 (с, 3Н CH₃), 2 15 та 2 23 (2 дд, J = 16 та 9, 1Н кожний CH₂ в положенні 14), 2 29 (с, 3Н ОСОН), 3 40 (с, 3Н ОСН), 3 83 (д, J = 7, 1Н Н в положенні 3), 4 15 та 4 30 (2 д, J = 8 5,1Н кожний CH₂ в положенні 20), 4 43 (дд, J = 11 та 1, 1Н Н в положенні 7), 4 91 (с, 1Н Н в положенні 10), 4 96 (уш д, J = 10, 1Н Н в положенні 5), 5 01 (уш т, J = 9,Ш Н в положенні 13), 5 62 (д, J = 7, 1Н Н в положенні 2), 7 46 (т, J = 7 5,2Н ОСОС₆H₅ - Н в мета-положенні), 7 60 (т, J = 7 5, 37 1Н ОСОС₆H₅ - Н в пара-положенні), 8 09

(д, J = 7 5, 2Н ОСОС₆H₅ - Н в орто-положенні)

4α-Ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β, 10β-дигідрокси-9-оксо-7β,13α-бістриетилсилілокси-такс-11-ен (або 10-дезацетел-7,13-бістриетилсиліл-баккатин (III)) може бути отриманий слідуючим чином

До розчину 14г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β,7β,10β,13α-тетрагідрокси-9-оксо-такс-11-ена (10-дезацетил-баккатина (III)) в 50см³ безводного піридину, що підтримується в атмосфері аргону, при температурі біля 20°C додають 10 8см³ триетилсилілхлориду. Після витримування на протязі 17 годин при температурі біля 20°C, реакційну суміш доводять до температури біля 115°C, потім додають 10 8см³ триетилсилілхлориду. Після витримування на протязі трьох годин 15 хвилин при температурі 115°C, реакційну суміш доводять до температури біля 20°C, розбавляють за допомогою 30 см³ етилацетату та 100см³ дистильованої води. Після декантації водну фазу екстрагують 2 рази по 50см³ етилацетатом. Органічні фази об'єднують, промивають за допомогою 50см³ водного насиченого розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію, фільтрують через фільтр з фритованого скла, потім концентрують досуха при зниженому тиску (0 27кПа) при температурі біля 40°C. Таким чином отримують 63 1г коричневого кольору масла, яке очищають шляхом хроматографії при атмосферному тиску при використанні 800г диоксиду кремнію (0 063-0 2мм), що містяться в колонці діаметром 7см (градієнт елювання суміш етилацетата з дихлорметаном в об'ємному співвідношенні від 0 100 до 5 95), збираючи фракції по 60см³. Фракції, що містять тільки цільовий продукт, об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (0 27кПа) при 40°C на протязі 2 годин. Таким чином отримують 9 77г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β, 10β-дигідрокси-9-оксо-7β,13α-бістриетилсилілокси-такс-11-ена у вигляді повітряної маси кремніевого кольору, характеристики якого слідуючі

¹H-ЯМР-спектр (400МГц, дейтерохлороформ, хімздвиги δ в м д, константи зв'язування J в Гц) 0 55 та 0 68 (2 м, 6Н кожний CH₂ етила), 0 94 та 1 03 (2 т, J = 7 5, 9Н кожний CH₃ етила), 1 08 (с, 3Н CH₃), 1 17 (с, 3Н CH₃), 1 58 (с, 1Н OH в положенні 1), 1 73 (с, 3Н CH₃), 1 91 та 2 57 (2 м, 1Н кожний CH₂ в положенні 6), 2 04 (с, 3Н CH₃), 2 12 та 2 23 (2 дд, J = 16 та 9, 1Н кожний CH₂ в положенні 14), 2 30 (с, 3Н ОСОН), 3 88 (д, J = 7, 1Н Н в положенні 3), 4 16 та 4 32 (2 д, J = 8 5, 1Н кожний CH₂ в положенні 20), 4 27 (д, J = 1, 1Н OH в положенні 10), 4 40 (дд, J = 11 та 7, 1Н Н в положенні 7), 4 95 (уш д, J = 10, 1Н Н в положенні 5), 4 95 (м, 1Н Н в положенні 13), 5 16 (д, J = 1, 1Н Н в положенні 10), 5 60 (д, J = 7, 1Н Н в положенні 2), 7 46 (т, J = 7 5, 2Н ОСОС₆H₅ - Н в мета-положенні), 7 60 (т, J = 7 5,1Н ОСОС₆H₅ - Н в пара-положенні), 8 09 (д, J = 7 5,2Н ОСОС₆H₅ - Н в орто-положенні)

Приклад 2

340мг 4α-ацетокси-2α-бензілокси-5β, 20-епокси-1β-пдрокси-7β,10β-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1 3-оксазолідин-5-

карбоксилата розчиняють у 8 см³ 0,1 н розчину хлорводню в етанолі з 1% води. Таким чином, отриманий розчин перемішують на протязі 13 годин при температурі біля 20°C, потім на протязі 80 годин при 4°C та додають 20 см³ дихлорметану. Органічну фазу відокремлюють шляхом декантації та промивають послідовно 3 рази по 5 см³ водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують, щоб висушити при зниженому тиску (2,7 кПа) при 40°C. Отримують 300 мг повітряної маси білого кольору, яку очищують шляхом хроматографії на шіккогелі, що нанесений на пластини (гель товщиною 1 мм, пластини 20x20 см, елювання суміш дихлорметану з метанолом в об'ємному співвідношенні 95:5) фракціями по 80 мг (4 пластини). Після локалізації за допомогою УФ-променей зони, що відповідає адсорбованому цільовому продукту, цю зону зіскоблюють та зібраний діоксид кремнію промивають на фільтрі із фритованого скла 10 раз по 5 см³ етилацетатом. Фільтрати об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7 кПа) при 40°C. Отримують повітряну масу білого кольору, яку знову очищають тим самим способом (3 пластини 20x20x1 мм, елювання суміш дихлорметану з етилацетатом в об'ємному співвідношенні 90:10). Таким чином отримують 205 мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-7β, 10β-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,3S)-3-трет-б-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіната у вигляді повітряної маси білого кольору, характеристики якого такі:

- обертальна здатність $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ (с=0,5, метанол),

- ¹H-ЯМР-спектр (400 МГц, дейтерохлороформ, хімізмігив м.д., константи зв'язування J в Гц): 1,23 (с, 3H -CH₃), 1,25 (с, 3H -CH₃), 1,39 [с, 9H -C(CH₃)₃], 1,70 (с, 1H -OH у положенні 1), 1,75 (с, 3H -CH₃), 1,82 і 2,72 (2 м, 1H кожний -CH₂ у положенні 6), 1,91 (с, 3H -CH₃), 2,31 (AB обмежений, 2H -CH₂ у положенні 14), 2,39 (с, 3H -COCH₃), 3,33 та 3,48 (2с, 3H кожний -OCH₃), 3,48 (м, 1H -OH у положенні 2'), 3,85 (д, J = 7, 1H -H у положенні 3), 3,88 (дд, J = 11 та 7, 1H у положенні 7), 4,20 та 4,33 (2д, J = 8,5, 1H кожний -CH у положенні 20), 4,65 (м, 1H -H у положенні 2'), 4,83 (с, 1H -H у положенні 10), 5,00 (уш д, J = 10, 1H -H у положенні 5), 5,30 (уш д, J = 10, 1H -H у положенні 3'), 5,47 (д, J = 10, 1H -CONH-), 5,66 (д, J = 7, 1H -H у положенні 2), 6,24 (уш т, J = 9, 1H -H у положенні 13), 7,30-7,50 (м, 5H -C₆H₅ у положенні 3'), 7,52 [т, J = 7,5, 2H -OCOC₆H₅ (-H у положенні 3 та -H у положенні 5)], 7,63 [т, J = 7,5, 1H -OCOC₆H₅ (-H у положенні 4)], 8,12 [д, J = 7,5, 2H -OCOC₆H₅ (-H у положенні 2 та -H у положенні 6)].

4-(Ацетокси-2α-(бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-7β, 10β-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R, 4S,5R)-3-трет-б-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат може бути отриманий наступним чином:

До розчину 1 г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-7β, 10β-біс(метилпіометокси)-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-

(2R,4S,5R)-3-трет-б-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилата у 100 см³ безводного етанолу, що підтримується в атмосфері аргону та при перемішуванні, при температурі біля 20°C додають 100 см³ суспензії в етанолі активованого нікеля Ренея (отримують з 80 см³ приблизно 50%-ної водної продажно суспензії шляхом послідовних промивань, до pH приблизно 7,15 разів по 100 см³ дистильованої води та 5 разів по 100 см³ етанолу). Реакційне середовище витримують при перемішуванні на протязі 24-х годин при температурі біля 20°C, потім фільтрують через фільтр з фритованого скла, який промивають 4 рази по 80 см³ етанолом, фільтрати об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7 кПа) при 40°C. Отримують 710 мг повітряної маси жовтого кольору, яку очищають шляхом хроматографії на 60 г діоксиду кремнію (0,063-0,2 мм), що містяться у колонці діаметром 2,5 см (елюючий засіб суміш дихлорметану з етилацетатом в об'ємному співвідношенні 90:10), що збирає фракції по 6 см³. Фракції, що містять тільки цільовий продукт, об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7 кПа) при 40°C. Таким чином отримують 350 мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-7β, 10β-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-б-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилата у вигляді повітряної маси білого кольору.

4α-Ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-7β, 10β-біс(метилпіометокси)-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-б-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат може бути отриманий наступним чином:

До розчину 3 г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β, 7β-10β-тригідрокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-б-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилата в 102 см³ диметилсульфоксида, що підтримується в атмосфері аргону та при перемішуванні, при температурі біля 20°C додають 2,3 см³ оцтової кислоти та 7,55 см³ оцтового ангідриду. Реакційну суміш витримують при перемішуванні на протязі 7 днів при температурі біля 20°C, потім виливають у суміш 500 см³ дистильованої води з 250 см³ дихлорметану. Після цього додають при інтенсивному помішуванні 30 см³ водного насиченого розчину карбонату калію до pH біля 7. Після перемішування на протязі 10 хвилин, органічну фазу відокремлюють шляхом декантації та знову екстрагують водну фазу 2 рази по 250 см³ дихлорметаном. Органічні фази об'єднують, промивають за допомогою 250 см³ дистильованої води, сушать над сульфатом магнію, відфільтровують та фільтрат концентрують досуха при зниженому тиску (2,7 кПа) при 40°C. Отримують 52 г масла блідо-жовтого кольору, яке очищають шляхом хроматографії на 200 г діоксиду кремнію (0,063-0,4 мм), що містяться у колонці діаметром 3 см (елюючий засіб суміш дихлорметану з метанолом в об'ємному співвідношенні 99:1), збираючи фракції по 50 см³. Фракції, що містять тільки цільовий продукт, об'єднують та концентрують досуха.

при зниженому тиску (2.7кПа) при 40°C. Таким чином отримують 1.25г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-7β, 10β-біс(метилтіометокси)-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилата у вигляді повітряної маси білого кольору.

4α-Ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β,7β,10β-тригідрокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат може бути отриманий наступним чином.

Розчин 5.1г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-9-оксо-7β,10β-біс(2,2,2-трихлоретокси) карбонілокси-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилата у суміші 100см³ метанолу з 100см³ оцтової кислоти, при перемішуванні та в атмосфері аргону, нагрівають до температури біля 60°C, потім додають 10г цинку у порошок. Реакційну суміш після цього перемішують на протязі 15 хвилин при 60°C, потім охолоджують до температури біля 20°C та фільтрують через фільтр з фритованого скла, вкритого цілком. Фритоване скло промивають 2 рази по 15см³ метанолу. Фільтрат концентрують досуха при зниженому тиску (2.7кПа) при температурі біля 40°C. До залишку додають 50см³ етилацетату та 25см³ водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Органічну фазу відокремлюють шляхом декантації та промивають послідовно за допомогою 25см³ водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію та 25см³ дистильованою водою, потім сушать над сульфатом магнію, фільтрують через фільтр з фритованого скла та концентрують досуха при зниженому тиску (2.7кПа) при 40°C. Таким чином отримують 3.1г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β,7β,10β-тригідрокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилата у вигляді повітряної маси білого кольору.

4α-Ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-9-оксо-7β, 10β-біс(2,2,2-трихлоретокси) карбонілокси-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилат може бути отриманий в умовах, що описані у міжнародній заявці 94/07878.

Приклад 3

До суспензії, що містить 135мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-10β-етокси-1β, 13α-дигідрокси-7-метокси-9-оксо-такс-11-ена, 120 мг (2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбонової кислоти та 50мг молекулярного сита 4 А у порошок в 1см³ безводного толуолу, послідовно додають, при температурі біля 20°C, 76мг дициклогексикарбодиміду, потім 8.5мг 4-N,N'-диметиламінопіридину. Отриману суспензію перемішують при температурі біля 20°C та в атмосфері аргону на протязі 1 години, потім очищують шляхом прямого внесення до хроматографічної колон-

ки при атмосферному тиску, що заповнена 30г диоксида кремнію (0.063-0.2мм) та має діаметр 2.5см (градієнт елювання суміш етилацетату з дихлорметаном в об'ємному співвідношенні від 2:98 до 10:90), збираючи фракції по 10см³. Фракції, що містять тільки цільовий продукт, об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (2.7кПа) при 40°C на протязі 2 годин. Таким чином отримують 320.6г твердої речовини білого кольору, яку очищують шляхом препаративної тонкої хроматографії 10 препаративних пластин фірми Мерк, силкогель 60F254, товщина 0.5мм, нанесення у вигляді розчину у дихлорметані, елювання сумішшю метанолу з дихлорметаном в об'ємному співвідношенні 3:97. Після елювання зон, що відповідають основним продуктам, сумішшю метанолу з дихлорметаном (в об'ємному співвідношенні 15:85), фільтрації через вату, потім випарювання розчинників при пониженому тиску (2.7кПа) при температурі біля 40°C, отримують 47.7мг 4α-Ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-10β-етокси-1β, 13α-дигідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ена у вигляді твердої речовини кремового кольору та 37мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-10β-етокси-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-карбоксилата у вигляді повітряної маси білого кольору, характеристики якої наступні: ¹H-ЯМР-спектр (600МГц, дейтерохлороформ, при температурі 60°C, хімздви́г в δ м д, константи зв'язування J в Гц) 1.09 (с, 9H C(CH₃)₃), 1.19 (с, 3H CH₃), 1.21 (с, 3H CH₃), 1.27 (т, J = 7, 3H CH₂ етилу), 1.43 (с, 1H OH у положенні 1), 1.62 (с, 3H CH₃), 1.68 (с, 3H CH₃), 1.77 та 2.63 (2 м, 1H кожний CH₂ у положенні 6), 1.86 (с, 3H COCH₃), 2.13 та 2.22 (2 дд, J = 16 та 9, 1H кожний у положенні 14), 3.27 (с, 3H OCH₃), 3.45 та 3.68 (2 м, 1H кожний CH₂ етилу), 3.76 (д, J = 7, 1H н у положенні 3), 3.81 (с, 3H ArOCH₃), 3.85 (дд, J = 11 та 7, 1H Н у положенні 7), 4.13 та 4.23 (2д, J = 8.5, 1H кожний CH₂ у положенні 20), 4.58 (д, J = 4.5, 1H Н у положенні 2), 4.83 (с, 1H н у положенні 10), 4.90 (уш д, J = 10, 1H Н у положенні 5), 5.46 (д, J = 4.5, 1H Н у положенні 3'), 5.60 (д, J = 7, 1H Н у положенні 2), 6.13 (уш т, J = 9, 1H н у положенні 13), 6.38 (с, 1H н у положенні 5'), 6.92 (д, J = 8.5, 2H ароматичні Н в орто-положенні до OCH₃), 7.30-7.50 (м, 9H ароматичні Н у положенні 3' - ароматичні Н у мета-положенні до OCH₃ та Н у мета-положенні до OCH₃ та Н у мета-положенні ОСОС₆H₅), 7.59 (т, J = 7.5, 1H ОСОС₆H₅ - Н у пара-положенні), 8.03 (д, J = 7.5, 2H ОСОС₆H₅ - Н в орто-положенні).

Розчин 48мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-10β-етокси-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-карбоксилата у 0.5см³ етилацетату та 0.04см³ концентрованої 37%-ної соляної кислоти витримують при перемішуванні та при температурі біля 20°C на протязі 1.5 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш потім очищують шляхом препаративної тонкошарової хроматографії нанесення сирої реакційної суміші на 5 препаративних пластин фірми Мерк, силкогель 60F254, товщи-

на 0,5 мм, елюювання сумішшю метанолу з дихлорметаном в об'ємному співвідношенні 4:96. Після елюювання зони, що відповідає основному продукту, сумішшю метанолу з дихлорметаном в об'ємному співвідношенні 15:85, фільтрації через вату, потім випарювання розчинників при пониженому тиску (2,7 кПа) при температурі біля 40°C, отримують 28,5 мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-10β-етокси-1β-гідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іп-(2R,3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіоната у вигляді повітряної маси кольору слонової кістки, характеристики якого слідує: ¹H-ЯМР-спектр (400 МГц, дейтерохлороформ, хімздви́ги δ в м д, константи зв'язування J в Гц) 1,22 (с, 3H CH₃), 1,25 (с, 3H CH₃), 1,32 (т, J = 7, 3H CH₃ етила), 1,38 (с, 9H C(CH₃)₃), 1,64 (с, 1H OH в положенні 1), 1,73 (с, 3H CH₃), 1,80 та 2,70 (2 м, 1H кожний CH₂ в положенні 6), 1,88 (с, 3H CH₃), 2,30 (м, 2H CH₂ в положенні 14), 2,38 (с, 3H COCH₃), 3,31 (с, 3H OCH₃), 3,44 (масив, 1H OH в положенні 2'), 3,50 та 3,70 (2 м, 1H кожний OCH₂ етила), 3,84 (д, J = 7,5, 1H H в положенні 3), 3,87 (дц, J = 11 та 6,5, 1H H в положенні 7), 4,18 та 4,32 (2 д, J = 8,5, 1H кожний CH₂ в положенні 20), 4,64 (м, 1H в положенні 2'), 4,90 (с, 1H H в положенні 10), 4,98 (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), 5,64 (д, J = 7,5, 1H H в положенні 2), 6,22 (уш т, J = 9, 1H H в положенні 13), 7,25-7,45 (м, 5H ароматичні H в положенні 3'), 7,50 (т, J = 7,5, 2H OCOC₆H₅ - H в мета-положенні), 7,62 (т, J = 7,5, 1H OCOC₆H₅ - H в пара-положенні), 8,12 (д, J = 7,5, 2H OCOC₆H₅ - H в орто-положенні).

4α-Ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-10β-етокси-1β,13α-дигідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен (або 10β-етокси-7β-метокси-10-дезадетокси-баккатин (III)) може бути отриманий слідуєчим чином:

До розчину 235 мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β,7β,13α-тригідрокси-10β-етокси-9-оксо-такс-11-ена в 2,5 см³ йодметану та 1 см³ диметилформаміду, що підтримується в атмосфері аргону, при температурі біля 0°C порціями додають 43 мг гідриду натрію у вигляді 50%-ної (по масі) дисперсії у вазелиновому маслі. Після витримання на протязі 30 хвилин при температурі біля 0°C, реакційну суміш розбавляють за допомогою 40 см³ етилацетату, 6 см³ дистильованою водою та 8 см³ водного насиченого розчину хлориду амонію. Після декантації, органічну фазу промивають 3 рази по 8 см³ дистильованою водою, потім 8 см³ водного насиченого розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію, фільтрують через фільтр з фритованого скла та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7 кПа) при температурі біля 40°C. Таким чином отримують 268 мг твердої речовини жовтого кольору, яку очищують шляхом хроматографії при атмосферному тиску на 30 г диоксиду кремнію (0,063-0,2 мм), що містяться в колонці діаметром 2,5 см (градієнт елюювання суміш етилацетату з дихлорметаном в об'ємному співвідношенні від 0:10 до 15:85), збираючи фракції по 10 см³. Фракції, що містять тільки цільовий продукт, об'єднують та концентрують досуха при

зниженому тиску (0,27 кПа) при 40°C на протязі двох годин. Таким чином отримують 380 мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-10β-етокси-1β,13α-дигідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ена у вигляді білого порошку, характеристики якого слідує: ¹H-ЯМР-спектр (300 МГц, дейтерохлороформ з добавкою декількох краплин дейтерованого метанолу, хімздви́ги δ в м д, константи зв'язування J в Гц) 0,99 (с, 3H CH₃), 1,09 (с, 3H CH₃), 1,22 (т, J = 7, 3H CH₃ етила), 1,62 (с, 3H CH₃), 1,68 та 2,66 (2 м, 1H кожний CH₂ в положенні 6), 2,03 (с, 3H CH₃), 2,13 та 2,22 (2 дд, J = 16 та 9, 1H кожний CH₂ в положенні 14), 2,23 (с, 3H COCH₃), 3,23 (с, 3H OCH₃), 3,40-3,65 (м, 2H CH₂ етила), 3,84 (д, J = 7,5, 1H H в положенні 3), 3,88 (дд, J = 10 та 6,5, 1H H в положенні 7), 4,10 та 4,23 (2 д, J = 8,5, 1H кожний CH₂ в положенні 20), 4,75 (уш т, J = 9, 1H H в положенні 13), 4,90 (с, 1H H в положенні 10), 4,97 (уш д, J = 10, 1H H в положенні 5), 5,51 (д, J = 7,5, 1H H в положенні 2), 7,42 (т, J = 7,5, 2H OCOC₆H₅ - H в мета-положенні), 7,53 (т, J = 7,5, 1H OCOC₆H₅ - H в пара-положенні), 8,03 (д, J = 7,5, 2H OCOC₆H₅ - H в орто-положенні).

4α-Ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β,7β,13α-тригідрокси-10β-етокси-9-оксо-такс-11-ен (або 10β-етокси-10-дезацетокси-баккатин (III)) може бути отриманий слідуєчим чином:

До розчину 591 мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-10β-етокси-9-оксо-7β,13α-бістріетилсилілокси-такс-11-ена в 6 см³ дихлорметану в атмосфері аргону, при температурі біля 20°C додають 9 см³ комплексу фторводню з триетиламіном (3HF Et₃N). Після витримання на протязі 21 години при температурі біля 20°C, реакційну суміш розбавляють за допомогою 40 см³ дихлорметану та виливають в суспензію 40 см³ перенасиченого водного розчину гідроксиду натрію, що підтримується при температурі біля 0°C. Після розбавлення за допомогою 10 см³ дистильованою водою та декантації, водну фазу повторно екстрагують 2 рази по 20 см³ диетилвим ефіром. Органічні фази об'єднують, промивають за допомогою 20 см³ дистильованою водою, 20 см³ водного насиченого розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7 кПа) при температурі біля 40°C. Таким чином отримують 370 мг повітряної маси блідо-жовтого кольору, яку очищують шляхом хроматографії при атмосферному тиску на 35 г диоксиду кремнію (0,063-0,2 мм), що містяться в колонці діаметром 2,5 см, елюючи сумішшю метанолу з дихлорметаном в об'ємному співвідношенні 2:98 та збираючи фракції по 15 см³.

Фракції, що містять тільки цільовий продукт, об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (2,7 кПа) при 40°C на протязі двох годин. Таким чином отримують 236,2 мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β,7β,13α-тригідрокси-10β-етокси-9-оксо-такс-11-ена у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якої слідує:

¹H-ЯМР-спектр (400 МГц, дейтерохлороформ, хімздви́ги δ в м д, константи зв'язування J в Гц) 1,08 (с, 3H CH₃), 1,19 (с, 3H CH₃), 1,29 (т, J = 7,5, 3H CH₃ етила), 1,38 (д, J = 9, 1H OH в положенні

7), 1 59 (с, 1H OH в положенні 1), 1 69 (с, 3H CH₃), 1 82 та 2 62 (2 м, 1H кожний CH₂ в положенні 6), 2 02 (д, J = 5, 1H OH в положенні 13), 2 08 (с, 3H CH₃), 2 30 (с, 3H COCH₃), 2 32 (д, J = 9, 2H CH₂ в положенні 14), 3 56 та 3 67 (2 м, 1H кожний OCH₂, етила), 3 98 (д, J = 7, 1H H в положенні 3), 4 18 та 4 33 (2 д, J = 8 5, 1H кожний CH₂ в положенні 20), 4 30 (м, 1H H в положенні 7), 4 90 (м, 1H H в положенні 13), 4 99 (дд, J - 10 та 1 5, 1H H в положенні 5), 5 05 (с, 1H H в положенні 10), 5 66 (д, J = 7, 1H H в положенні 2), 7 49 (т, J = 7 5, 2H OCOC₆H₅ - H в пара-положенні), 7 63 (т, J = 7 5, 1H OCOC₆H₅ - H в пара-положенні), 8 12 (д, J = 7 5, 2H OCOC₆H₅ - H в орто-положенні)

4α-Ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-10β-етокси-9-оксо-7β,13α-бістриетилсилілокси-такс-11-ен (або 10β-етокси-10-дезацетокси-7,13-бістриетилсиліл-баккатин (III)) може бути отриманий слідуючим чином

До розчину 1г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β,10β-дигідрокси-9-оксо-7β,13α-бістриетилсилілокси-такс-11-ена в 3см³ йодетана та 4см³ диметилформаміду, що підтримується в атмосфері аргону, при температурі біля 20°C порціями додають 93мг гідриду натрію у вигляді 50%-ної (по масі) дисперсії у вазелиновому маслі. Розчин перемішують на протязі 17 годин при температурі біля 20°C, потім порціями додають 93мг гідриду натрію у вигляді 50%-ної (по масі) дисперсії у вазелиновому маслі. Після витримання на протязі 50 хвилин при температурі біля 20°C реакційну суміш розбавляють за допомогою 100см³ етилацетату, 10см³ водного насиченого розчину хлориду амонію. Декантовану органічну фазу промивають 6 раз по 10см³ дистильованою водою, потім 10см³ водного насиченого розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію, фільтрують через фільтр з фритованого скла та фільтрат концентрують досуха при зниженому тиску (2 7кПа) при температурі біля 40°C. Таким чином отримують 1 2г повітряної маси жовтого кольору, яку очищують шляхом хроматографії при атмосферному тиску на 150г диоксида кремнію (0 063-0 2 мм), що містяться в колонці діаметром 3 5см, елюючи сумішшю етилацетату з дихлорметаном в об'ємному співвідношенні 2 98, потім 5 95, та збираючи фракції по 15см³. Фракції, що містять тільки цільові продукти, об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (0 27кПа) при 40°C на протязі двох годин. Таким чином отримують 379 2мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β,10β-дигідрокси-9-оксо-7β,13α-бістриетилсилілокси-такс-11-ена у вигляді повітряної маси блідо-жовтого кольору та 430мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-10β-етокси-9-оксо-7β,13α-бістриетилсилілокси-такс-11-ена у вигляді повітряної маси білого кольору, характеристики якого слідуючі.

- ¹H-ЯМР-спектр (400МГц, дейтерохлороформ, хімздви́ги δ в м д, константи зв'язування J в Гц) 0 57 та 0 70 (2 м, 6H кожний CH₂ етила), 0 97 та 1 03 (2 т, J = 7 5, 9H кожний CH₃ етила), 1 13 (с, 3H CH₃), 1 20 (с, 3H CH₃), 1 29 (т, J = 7 5, 3H CH₃ етоксигрупи в положенні 10), 1 58 (с, 1H OH в

положенні 1), 1 66 (с, 3H CH₃), 1 89 та 2 58 (2 м, 1H кожний CH₂ в положенні 6), 2 03 (с, 3H CH₃), 2 13 та 2 23 (2 дд, J = 16 та 9, 1H кожний CH₂ в положенні 14), 2 30 (с, 3H COCH₃), 3 53 (м, 2H CH₂ етоксигрупи в положенні 10), 3 84 (д, J = 7, 1H H в положенні 3), 4 15 та 4 30 (2 д, J = 8 5, 1H кожний CH₂ в положенні 20), 4 43 (дд, J = 11 та 6 5, 1H H в положенні 7), 4 90-5 00 (м, 2H H в положенні 13 та H в положенні 5), 5 01 (с, 1H H в положенні 10), 5 61 (д, J = 7, 1H H в положенні 2), 7 48 (т, J = 7 5, 2H OCOC₆H₅ - H в мета-положенні), 7 61 (т, J = 7 5, 1H OCOC₆H₅ - H в пара-положенні), 8 10 (д, J = 7 5, 2H OCOC₆H₅ - H в орто-положенні)

ПРИКЛАД 4

До суспензії, що містить 115мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-10β-(1-пропіл)окси-1β,13-дигідрокси-7-метокси-9-оксо-такс-11-ена, 100мг (2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбонової кислоти в 1см³ безводного толуола, послідовно додають, при температурі біля 20°C, 65мг дициклогексилкарбодіміду, потім 7мг 4-N,N'-диметиламіно-пиридину. Отриману суспензію перемішують при температурі біля 20°C та в атмосфері аргону на протязі 1 години, потім очищують шляхом нанесення прямо в хроматографічну колонку при атмосферному тиску на 30г диоксида кремнію (0 063-0 2мм), що містяться в колонці діаметром 2 5см (градієнт елювання суміш етилацетату з дихлорметаном у співвідношенні по об'єму від 2 98 до 10 90), збираючи фракції по 10см³. Фракції, що містять тільки цільовий продукт, об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (2 7кПа) при 40°C на протязі двох годин. Таким чином отримують 276 2мг твердої речовини білого кольору, яку очищують шляхом препаративної тонкошарової хроматографії 10 препаративних пластин фірми Мерк, силкагель 60F254, товщина 0 5мм, нанесення у вигляді розчину в дихлорметані в об'ємному співвідношенні 3 97.

Після елювання зон, що відповідають основним продуктам, сумішшю метанолу з дихлорметаном в об'ємному співвідношенні 15 85, фільтрації через вату, потім випарювання розчинників при зниженому тиску (2,7кПа) при температурі біля 40°C, отримують 84 8мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-10β-(1-пропіл)окси-1β-гідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилата у вигляді повітряної маси білого кольору, характеристики якого слідуючі,

- ¹H-ЯМР-спектр (300МГц, дейтерохлороформ, хімздви́ги δ в м д, константи зв'язування J в Гц) 0 97 (т, J = 7, 3H CH₃ пропіла), 1 07 (с, 9H C(CH₃)₃), 1 19 (с, 6H CH₃), 1 50-1 80 (м, 3H OH в положенні 1 та центральна група CH₂ пропіла), 1 60 (с, 3H CH₃), 1 70 (с, 3H CH), 1 78 та 2 63 (2 м, 1H кожний CH₂ в положенні 6), 1 82 (масив, 3H COCH₃), 2 07 та 2 19 (2 дд, J = 16 та 9, 1H кожний CH₂ в положенні 14), 3 26 (с, 3H OCH₃), 3 30 та 3 58 (2 м, 1H кожний OCH₂ пропіла), 3 73 (д, J = 7 5, 1H H в положенні 3), 3 81 (с, 3H ArOCH₃), 3 81 (м, 1H H в положенні 7), 4 09 та 4 23 (2 д, J = 8 5, 1H кожний CH₂ в положенні 20), 4 57 (д, J =

4,5, 1H Н в положенні 2%), 4,79 (с, 1H Н в положенні 10), 4,90 (уш д, 3= 10, 1H Н в положенні 5), 5,40 (масив, 1H Н в положенні 3'), 5,58 (д, J = 7,5, 1H Н в положенні 2), 6,13 (уш т, J = 9, 1H Н в положенні 13), 6,40 (масив розтягнутий, 1H Н в положенні 5'), 6,92 (д, J = 8,5, 2H ароматичні Н в орто-положенні до OCH₃), 7,30-7,60 (м, 9H ароматичні Н в положенні 3' - ароматичні Н в мета-положенні од OCH₃ та OCOC₆H₅ - Н в мета-положенні), 7,63 (т, J = 7,5, 1H OCOC₆H₅ - Н в пара-положенні), 8,03 (д, J = 7,5, 2H OCOC₆H₅ - Н в орто-положенні)

4α-Ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-10β-(1-пропіл)окси-1β-гідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропанат може бути отриманий слідуючим чином

Розчин 84мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-10β-(1-пропіл)окси-1β-гідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,4S,5R)-3-трет-бутоксикарбоніла-2-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-5-карбоксилату в 0,84см³ етилацетату та 0,0071см³ концентрованої 37%-ної соляної кислоти перемішують на протязі 1 години при температурі біля 20°C і в атмосфері аргону. Реакційну суміш потім очищають шляхом препаративної тонкошарової хроматографії нанесення сирої реакційної суміші на 6 препаративних пластин фірми Мерк, силікагель 60F254, товщина 0,5мм, елюювання сумішшю метанолу з ацетонітрилом та дихлорметаном в об'ємному співвідношенні 3:7:90. Після елюювання зони, що відповідає основному продукту, сумішшю метанолу з дихлорметаном в об'ємному співвідношенні 15:85, фільтрації через вату, потім випарювання розчинників при зниженому тиску (27кПа) при температурі біля 40°C, отримують 27мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-10β-(1-пропіл)окси-1β-гідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-іл-(2R,3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропаната у вигляді повітряної маси білого кольору, характеристики якого слідуючі

- ¹H-ЯМР-спектр (400МГц, дейтерохлороформ, хімздвиги δ в м.д., константи зв'язування J в Гц) 0,99 (т, J = 7, 3H CH₃ пропіла), 1,22 (с, 3H CH₃), 1,25 (с, 3H CH₃), 1,38 (с, 9H C(CH₃)₃), 1,64 (с, 1H OH в положенні 1), 1,69 (м, 2H центральна CH₂-група пропіла), 1,73 (с, 3H CH₃), 1,80 та 2,70 (2 м, 1H кожний CH₂ в положенні 6), 1,88 (с, 3H CH₃), 2,30 (м, 2H CH₂ в положенні 14), 2,38 (с, 3H COCH₃), 3,31 (с, 3H OCH₃), 3,36 та 3,64 (2 м, 1H кожний OCH₂ пропіла), 3,44 (масив, 1H OH в положенні 2%), 3,84 (д, J = 7,5, 1H Н в положенні 3), 3,87 (дд, J = 11 та 6,5, 1H Н в положенні 7), 4,18 та 4,30 (2 д, J = 8,5, 1H кожний CH₂ в положенні 20), 4,64 (м, 1H Н в положенні 2'), 4,89 (с, 1H Н в положенні 10), 4,98 (уш д, J = 10, 1H Н в положенні 5), 5,28 (уш д, J = 10, 1H Н в положенні 3'), 5,42 (д, J = 10, 1H CONH), 5,64 (д, J = 7,5, 1H Н в положенні 2), 6,22 (уш т, J = 9, 1H Н в положенні 13), 7,25-7,45 (м, 5H ароматичні Н в положенні 3'), 7,50 (т, J = 7,5, 2H OCOC₆H₅ - Н в мета-положенні), 7,61 (т, J = 7,5, 1H OCOC₆H₅ - Н в пара-положенні), 8,12 (д, J = 7,5, 2H OCOC₆H₅ - Н в орто-положенні)

4α-Ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-10β-(1-пропіл)окси-1β,13α-дигідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен (або 10β-(1-пропіл)окси-9-метокси-10-дезацетокси-баккатин (III)) може бути отриманий слідуючим чином

До розчину 165мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β,7β,13α-тригідрокси-10β-(1-пропіл)окси-9-оксо-такс-11-ена в 17см³ йодметану та 1см³ диметилформаміду, що підтримується в атмосфері аргону, при температурі біля 0°C порціями додають 30мг гідриду натрію у вигляді 50%-ної (по масі) суспензії в вазелиновому маслі. Після витримання на протязі 30 хвилин при температурі біля 0°C, реакційну суміш розбавляють за допомогою 40см³ етилацетату, 5см³ дистильованої води та 7см³ водного насиченого розчину хлориду амонію. Після декантації, органічну фазу промивають три рази по 7см³ дистильованої води, потім 7см³ водного насиченого розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію, фільтрують через фільтр з фритованого скла та концентрують досуха при зниженому тиску (27кПа) при температурі біля 40°C. Таким чином отримують 224мг твердої речовини жовтого кольору, яку очищають шляхом хроматографії при атмосферному тиску на 20г диоксиду кремнію (0,063-0,2мм), що містяться в колонці діаметром 2,5см (градієнт елюювання суміш етилацетату з дихлорметаном в об'ємному співвідношенні від 0:100 до 15:85), збираючи фракції по 10см³. Фракції, що містять тільки цільовий продукт, об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (0,27кПа) при 40°C на протязі двох годин. Таким чином отримують 117,5мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-10β-(1-пропіл)окси-1β,13α-дигідрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ена у вигляді повітряної маси білого кольору, характеристики якого слідуючі

- ¹H-ЯМР-спектр (300МГц, дейтерохлороформ, хімздвиги δ в м.д., константи зв'язування J в Гц) 0,98 (т, J = 7, 3H CH₃ пропіла), 1,05 (с, 3H CH₃), 1,19 (с, 3H CH₃), 1,60-1,80 (м, 2H центральна CH₂-група пропіла), 1,65-1,85 та 2,68 (2 м, 1H кожний CH₂ в положенні 6), 1,72 (с, 3H CH₃), 2,10 (с, 3H CH₃), 2,05-2,35 (м, 2H CH₂ в положенні 14), 2,28 (с, 3H COCH₃), 3,32 (с, 3H OCH₃), 3,45 та 3,65 (2 м, 1H кожний OCH₂ пропіла), 3,92 (д, J = 7,5, 1H Н в положенні 3), 3,93 (дд, J = 11 та 6, 1H Н в положенні 7), 4,16 та 4,32 (2 д, J = 8,5, 1H кожний CH₂ в положенні 20), 4,90 (м, 1H Н в положенні 13), 4,94 (с, 1H Н в положенні 10), 5,03 (уш д, J = 10, 1H Н в положенні 5), 5,60 (д, J = 7,5, 1H Н в положенні 2), 7,48 (т, J = 7,5, 2H OCOC₆H₅ - Н в мета-положенні), 7,62 (т, J = 7,5, 1H OCOC₆H₅ - Н в пара-положенні), 8,11 (д, J = 7,5, 2H OCOC₆H₅ - Н в орто-положенні)

4α-Ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β,7β,13α-тригідрокси-10β-(1-пропіл)окси-9-оксо-такс-11-ен (або 10β-(1-пропіл)окси-10-дезацетокси-баккатин (III)) може бути отриманий слідуючим чином

До розчину 585мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-10β-(1-пропіл)окси-9-оксо-7β,13α-бістріетилсилілокси-такс-11-ена в 6см³ дихлорметану, що підтримується в атмосфері аргону, при температурі біля 20°C додають

8 75см³ комплексу фтороводню з триетиламіном (3HF Et₃N). Після витримування на протязі трьох годин при температурі біля 20°C реакційну суміш розбавляють за допомогою 30см³ дихлорметану та виливають в суспензію 30см³ водного перенасиченого розчину гідрокарбонату натрію, що підтримується при температурі біля 0°C. Після розбавлення за допомогою 10см³ дистильованої води та декантації, водну фазу повторно екстрагують два рази по 20см³ діетиловим ефіром. Органічні фази об'єднують, помивають за допомогою 20см³ дистильованої води, 20см³ водного насиченого розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію, відфільтровують та концентрують досуха при зниженому тиску (2 7кПа) при температурі біля 40°C. Таким чином отримують 500мг повітряної маси блідо-жовтого кольору, яку очищають шляхом хроматографії при атмосферному тиску на 40г діоксиду кремнію (0 063-0 2мм), що містяться в колонці діаметром 2 5см, елюючи сумішшю етилацетату з дихлорметаном (у співвідношенні 2 98 по об'єму) та збираючи фракції по 15см³. Фракції, що містять тільки цільовий продукт, об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (2 7кПа) при 40°C на протязі двох годин. Таким чином отримують 373 8мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β,7β,13α-тригідрокси-10β-(1-пропіл)окси-9-оксо-такс-11-ена у вигляді твердої речовини білого кольору, характеристики якої спідуючі:

- ¹H-ЯМР-спектр (300МГц, дейтерохлороформ, хімздвиги δ в м д, константи зв'язування J в Гц): 0 95 (т, J = 7, 3H CH₃ пропіла), 1 06 (с, 3H CH₃), 1 22 (с, 3H CH₃), 1 45 (д, J = 7 5, 1H OH в положенні 7), 1 60-1 80 (м, 2H центральна CH₂-група пропіла), 1 67 (с, 3H CH₃), 1 83 та 2 62 (2 М, 1H кожний CH₂ в положенні 6), 2 05 (с, 3H CH₃), 2 05 (м, 1H OH в положенні 13), 2 27 (AB обмежений, 2H CH₂ в положенні 14), 2 28 (с, 3H COCH₃), 3 40 та 3 57 (2 м, 1H кожний OCH₂ пропіла), 3 97 (д, J = 7 5, 1H H в положенні 3), 4 15 та 4 30 (2 д, J = 8 5, 2H кожний CH₂ в положенні 20), 4 28 (м, 1H H в положенні 7), 4 90 (м, 1H H в положенні 13), 4 98 (уш д, J = 10, 1H H в положенні 5), 5 03 (с, 1H H в положенні 10), 5 65 (д, J = 7 5, 1H H в положенні 2), 7 50 (т, J = 7 5, 2H OCOC₆H₅ - H в мета-положенні), 7 60 (т, J = 7 5, 1H OCOC₆H₅ - H в пара-положенні), 8 00 (д, J = 7 5, 2H OCOC₆H₅ - H в орто-положенні).

4α-Ацетокси-2β-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-10β-(1-пропіл)окси-7β,13α-бістриетилсилілокси-такс-11-ен (або 10β-(1-пропіл)окси-10-дезацетокси-7,13-бістриетилсилілокси-такс-11-ен) може бути отриманий спідуючим чином:

До розчину 1г 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β,10β-дигідрокси-9-оксо-7β,13α-бістриетилсилілокси-такс-11-ена в 3см³ йодетану та 4см³ диметилформаміду, що підтримується в атмосфері аргону, при температурі біля 20°C порціями додають 93мг гідриду натрію у вигляді 50%-ної (по масі) суспензії у вазелиновому маслі. Розчин перемішують на протязі дев'ятнадцяти годин при температурі біля 20°C, потім порціями додають 93мг гідриду натрію у вигляді 50%-ної (по масі) суспензії у вазелиновому маслі. Після витриму-

вання на протязі трьох годин при температурі біля 20°C реакційну суміш розбавляють за допомогою 100см³ етилацетату, 10см³ водного насиченого розчину хлориду амонію. Декантовану органічну фазу промивають 6 раз по 10см³ дистильованою водою, потім 10см³ водного насиченого розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію, фільтрують через фільтр з фритованого скла та концентрують фільтрат досуха при зниженому тиску (2 7кПа) при температурі біля 40°C. Таким чином отримують 1 32г повітряної маси блідо-жовтого кольору, яку очищають шляхом хроматографії при атмосферному тиску на 150г діоксиду кремнію (0 063-0 2мм), що містяться в колонці діаметром 3 5см, елюючи сумішшю етилацетату з дихлорметаном (в об'ємному співвідношенні 2 98, потім 5 95) та збираючи фракції по 15см³. Фракції, що містять тільки цільові продукти, об'єднують та концентрують досуха при зниженому тиску (0 27кПа) при 40°C на протязі двох годин. Таким чином отримують 376 3мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β,10β-дигідрокси-9-оксо-7β,13α-бістриетилсилілокси-такс-11-ена у вигляді повітряної маси блідо-жовтого кольору та 395 3мг 4α-ацетокси-2α-бензоілокси-5β, 20-епокси-1β-гідрокси-10β-(1-пропіл)окси-9-оксо-7β,13α-бістриетилсилілокси-такс-11-ена у вигляді повітряної маси блідо-жовтого кольору, характеристики якого спідуючі:

- ¹H-ЯМР-спектр (400МГц, дейтерохлороформ, хімздвиги δ в м д, константи зв'язування J в Гц): 0 57 та 0 70 (2 м, 6H кожний CH₂ етіла), 0 94 та 1 03 (2 т, J = 7 5, 9H кожний CH₃ етіла), 0 94 (т, J = 7 5, 3H, CH₃ пропіла), 1 14 (с, 3H CH₃), 1 21 (с, 3H CH₃), 1 67 (с, 3H CH₃), 1 69 (м, 2H центральна CH₂-група пропіла), 1 88 та 2 48 (2 м, 1H кожний CH₂ в положенні 6), 2 03 (с, 3H CH₃), 2 13 та 2 33 (2 дд, J = 16 та 9, 1H кожний CH₂ в положенні 14), 2 30 (с, 3H COCH₃), 3 40 (м, 2H OCH₂пропіла), 3 84 (д, J = 7 5, 1H H в положенні 3), 4 16 та 4 30 (2 д, J = 8 5, 1H кожний CH₂ в положенні 20), 4 44 (дд, J = 11 та 6 5, 1H H в положенні 7), 4 96 (уш д, J = 10, 1H H в поолженні 5), 4 97 (с, 1H H в положенні 10), 4 99 (уш т, J = 9, 1H H в положенні 13), 5 62 (д, J = 7 5, 1H H в положенні 2), 7 48 (т, J = 7 5, 2H OCOC₆H₅ - H в мета-положенні), 7 60 (т, J = 7 5, 1H OCOC₆H₅ - H в пара-положенні), 8 10 (д, J = 7 5, 2H OCOC₆H₅ - H в орто-положенні).

Нові продукти загальної формули (I), в якій Z означає радикал загальної формули (II), проявляють значну інгібуючу активність у відношенні аномальної проліферації клітин та володіють терапевтичними властивостями, що дозволяють лікувати хвороби з паталогічними станами, що пов'язані з порушеннями проліферації клітин. До паталогічних станів відносяться аномальна проліферація злоякісних або незлоякісних клітин різних тканин та/або органів, що включають, але тих, що не обмежуються ними, м'язові, кісткові або сполучні тканини, шкіру, головний мозок, легкі, статеві органи, лімфатичні та ниркові системи, клітини грудних залоз або клітини крові, печінку, травний апарат, підшлункову залозу та щитовидні залози. До цих паталогічних станів також відносяться псоріаз, тверді пухлини, ракові захворю-

вання яєчників, жіночих грудей, простати, ободкової кишки, шлунку, нирок або тестисів, саркому Капоші, холангіокарциному, хоріокарциному, нейробластоми, пухлину Вілмса, хворобу Ходжкіна, меланоми, множинні меланоми, хронічні лімфоцитарні лейкозії, гострі аб хронічні гранулоцитарні лейкозії. Нові сполуки відповідно винаходу особливо придатні для лікування раку яєчників. Сполуки відповідно винаходу також можна використовувати для попередження або уповільнення появи або повторної появи патологічних станів або для лікування цих патологічних станів.

Сполуки відповідно винаходу можна вводити пацієнту у різних формах, які придатні для вибраного шляху введення, яким переважно є парентеральний шлях введення. Введення парентеральним шляхом включає внутрішньовенне, інтраперитоніальне, внутрішньом'язове або підшкірне введення. Найбільш переважним є інтраперитоніальне або внутрішньовенне введення.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які містять принаймні один продукт загальної формули (I) у ефективній кількості, що придатна для використання в терапії людини або тварини. Композиції можна отримувати звичайними способами, використовуючи одну або декілька фармацевтично прийнятних домішок, основ або ексципієнтів.

Придатними основами є розчинники, стерильні водні середовища та різні нетоксичні розчинники. Переважно, композиції знаходяться у формі водних суспензій або розчинів, розчинів для ін'єкцій, які можуть містити емульгатори, барвники, консерванти або стабілізатори. Однак, композиції також можуть знаходитися у формі таблеток, пілюль, порошків або гранул, що вводяться перорально.

Вибір домішок або ексципієнтів можна визначити в залежності від розчинності та хімічних властивостей продукту, конкретного способу введення та від практики, що склалась у фармацевтиці.

Для парентерального введення використовують стерильні водні або неводні розчини або суспензії. Для отримання неводних розчинів або суспензій можна використовувати природні рослинні масла, такі, як оливкове масло, кунжутне масло або парафінове масло, або складні органічні ефіри для ін'єкцій, такі, як етилолеат. Стерильні водні розчини можуть бути утворені водним розчином фармацевтично прийнятної солі. Водні розчини придатні для внутрішньовенного введення, якщо в них встановлено необхідне рН-значення та забезпечена ізотонічність, наприклад, за рахунок достатньої кількості хлориду натрію або глюкози. Стерилізацію можна здійснювати шляхом нагрівання або будь-яким іншим шляхом, який не погіршує властивостей композиції.

Само собою розуміється, що всі продукти, що входять в композицію відповідно винаходу, мають бути чистими та нетоксичними у кількостях, що використовуються.

Композиції можуть містити принаймні 0.01% терапевтично активного продукту. Кількість активного продукту в композиції є такою, щоб можна було прописувати необхідну дозу. Переважно, композиції отримують таким чином, щоб разова доза містила біля 0.01-1000 мг активного продукту

для введення 68 парентеральним шляхом.

Терапевтичне лікування можна здійснювати одночасно з іншим терапевтичним лікуванням, що включає лікування за допомогою протипухлинних лікарських засобів, моноклональних антитіл, імунологічну терапію або рентгенотерапію або лікування за допомогою модифікаторів біологічних відповідей. Модифікатори відповідей включають, не вичерпним чином, лімфокіни та цитокіни, такі, як інтерлейкіни, інтерферони (або) та фактор некрозу пухлин. Інші хіміотерапевтичні агенти, придатні для лікування порушень, що пов'язані з ненормальною проліферацією клітин, включають, не вичерпним чином, алкілюючі агенти, такі, як горчичні гази, наприклад, мехлоретамін, циклофосфамід, мелфалан та хлорамбуцил, алкілсульфонати, наприклад, бісульфан, нитрозосочовини, наприклад, кармустин, ломустин, семустин та стрептозоцин, триазини, наприклад, дакарбазин, антиметаболіти, такі ж аналоги фолієвої кислоти, наприклад, метотрексат, аналоги піримідину, такі як флуороурацил та цитарабін, аналоги пуринів, такі як меркаптопурин та тіогуанін, природні продукти, такі, як алкалоїди віпса, наприклад, вінбластин, вінкрисдин та віндезін, епіпододифілотоксини, такі як етопосид та теніпосид, антибіотики, такі як дактиноміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, блеомицин, плікаміцин та мітоміцин, ферменти, як L-аспарагноза, різні агенти, такі як координаційні комплекси платини, такі як цисплатин, заміщені сечовини, такі як гідроксисечовина, похідні метилгідрозину, такі як прокарбазин, адренкортикоїдні супресори, такі, як мігестан та аміноглютетимід, гормони та антагоністи, такі, як адренкортикостероїди, наприклад, преднізолон, прогестини, такі як гідроксипрогестеронкапроат, метоксипрогестеронацетат та мегестолацетат, естрогени, такі як діетилstilbестрол та етинілестрадіол, антиестрогени, такі як тамоксифен, андрогени, такі як тестостеронпропіонат та флуоксиместерон.

Дози, що використовуються для введення активного початку відповідно винаходу, є такими, які дозволяють проводити профілактичне лікування або отримувати максимум терапевтичної відповіді. Дози змінюються в залежності від форми введення препарату, від конкретної вибраної сполуки та від особливостей, що належні хворому, що лікується. Звичайно дози є такими, які терапевтично ефективні для лікування порушень, що викликані ненормальною проліферацією клітин. Продукти відповідно винаходу можна також вводити настільки часто, наскільки це необхідно для досягнення бажаного терапевтичного ефекту. У деяких хворих відповідь на відносно сильні або слабкі дози виникає швидко, тоді потім достатньо вводити назві підтримуючі дози або взагалі відмінити ліки. Звичайно низькі дози використовують на початку.

70 лікування та, якщо необхідно, вводять все більш та більш сильні дози до

досягнення оптимального ефекту. Іншим хворим може бути необхідним введення підтримуючих доз 1-8 раз в день, переважно 1-4 разів, в залежності від фізіологічних особливостей даного хворого. Для деяких хворих може бути достатнім тільки 1-2 разове в день.

Для людини дози звичайно складають 0.01-

200мг/кг При інтраперитоніальному введенні дози звичайно складають 0 1-100мг/кг, переважно, 0 5-50мг/кг та більш переважно 1-10мг/кг При внутрішньовенному введенні дози звичайно складають 0 1-50мг/кг, переважно 0 1-5 мг/кг та більш конкретно 1-2мг/кг Розуміється, коли вибирають найбільш придатну дозу, то враховують шлях введення, масу хворого, загальний стан його здоров'я, його вік та всі фактори, які можуть впливати на ефективність лікування

Слідуючий приклад ілюструє композицію відповідно винаходу

ПРИКЛАД

40мг отриманої в прикладі 1 сполуки розчиняють в 1см³ Emulphor EL 620 та 1см³ етанолу, потім розчин розбавляють шляхом додавання 18см³ фізіологічної сироватки Композицію вводять методом перфузії на протязі 1 години з фізіологічним розчином