



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75573** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
C07D 407/12 (2006.01)
A61K 31/335
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

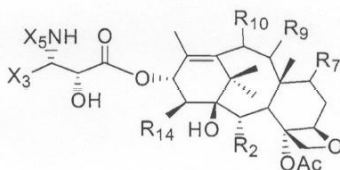
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) С7 ЕФІРЗАМІЩЕНІ ТАКСАНИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ (ВАРІАНТИ) ТА СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ РОСТУ ПУХЛИН (ВАРІАНТИ)

1

- (21) 2001106734
(22) 02.02.2001
(24) 15.05.2006
(86) PCT/US01/03385, 02.02.2001
(31) 60/179 794
(32) 02.02.2000
(33) US
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Холтон Роберт А., US
(73) ФЛОРІДА СТЕЙТ ЮНІВЕРСІТІ РІСЕРЧ ФАУНДЕЙШН, ІНК., US
(56) J. Dubois et al.: "Fluorescent and Biotinylated Analogues of Docetaxel : Synthesis and Biological Evaluation" Bioorg. Med. Chem., vol. 3, no. 10, 1995, pages 1357-1368
D. Guenard et al.: "Effects of the Hydrophobicity of Taxoids on their Interaction with Tubulin" Bioorg. Med. Chem., vol. 8, no. 1, 2000, pages 145-156
(57) 1. Таксан, що має формулу:



де R_2 є ацилокси;
 R_7 є $R_{7a}COO^-$;
 R_{7a} є гідрокарбіл, заміщений гідрокарбіл чи гетероцикло, причому вказаний гідрокарбіл чи заміщений гідрокарбіл містить атоми вуглецю в альфа- та бета- положеннях відносно атома вуглецю, замісником якого є R_{7a} , а заміщений гідрокарбіл є заміщеним групою, що вибрана з галогену, гетероцикло, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, гідрокси, захищеного гідрокси, ацилокси, нітро, ціано, тіолу, кеталей, ацеталей та ефірів;
 R_9 є кето, гідрокси чи ацилокси;
 R_{10} є гідрокси;
 R_{14} є гідридо чи гідрокси;
 X_3 є заміщений чи незаміщений алкіл, алкеніл або алкініл чи гетероцикло;
 X_5 є $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ або $-CONHX_{10}$;

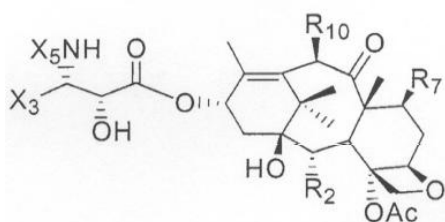
2

X_{10} є гідрокарбіл, заміщений гідрокарбіл чи гетероцикло; та
 Ac є ацетил.
2. Таксан за п. 1, в якому R_{7a} є заміщений або незаміщений $C_2 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
3. Таксан за п. 2, в якому X_3 є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
4. Таксан за п. 2, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений фенол, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
5. Таксан за п. 2, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є фенол, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
6. Таксан за п. 2, в якому R_{14} є гідридо.
7. Таксан за п. 6, в якому X_3 є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
8. Таксан за п. 6, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений фенол, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
9. Таксан за п. 6, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є фенол, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
10. Таксан за п. 2, в якому R_2 є бензоїлокси.
11. Таксан за п. 10, в якому X_3 є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
12. Таксан за п. 10, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений фенол, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
13. Таксан за п. 10, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є фенол, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

(13) **C2**

(11) **75573**

(19) **UA**



де R_2 є бензоїлокси;

R_7 є $R_{7a}COO-$;

R_{10} є гідрокси;

X_3 є заміщений чи незаміщений алкіл, алкеніл або алкініл чи гетероцикло;

X_5 є $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ або $-CONHX_{10}$;

X_{10} є гідрокарбіл, заміщений гідрокарбіл чи гетероцикло; а

R_{7a} є гідрокарбіл, заміщений гідрокарбіл чи гетероцикло, причому вказаний гідрокарбіл чи заміщений гідрокарбіл містить атоми вуглецю в альфа- та бета- положеннях відносно атома вуглецю, замісником якого є R_{7a} , а заміщений гідрокарбіл є заміщеним групою, що вибрана з галогену, гетероцикло, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, гідрокси, захищеного гідрокси, ацилокси, нітро, ціано, тіолу, кеталей, ацеталей та ефірів; та
Ac є ацетил.

93. Таксан за п. 92, в якому X_3 є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3- тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.

94. Таксан за п. 93, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.

95. Таксан за п. 93, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

96. Таксан за п. 92, в якому X_3 є фурил чи тієніл.

97. Таксан за п. 96, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.

98. Таксан за п. 96, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

99. Таксан за п. 93, в якому X_3 є циклоалкіл.

100. Таксан за п. 99, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.

101. Таксан за п. 99, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

102. Таксан за п. 93, в якому X_3 є ізобутеніл.

103. Таксан за п. 102, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$

алкініл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.

104. Таксан за п. 102, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

105. Таксан за п. 92, в якому R_{7a} є етил чи пропіл.

106. Таксан за п. 105, в якому X_3 є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3- тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.

107. Таксан за п. 106, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.

108. Таксан за п. 106, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

109. Таксан за п. 105, в якому X_3 є фурил чи тієніл.

110. Таксан за п. 109, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.

111. Таксан за п. 109, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

112. Таксан за п. 105, в якому X_3 є циклоалкіл.

113. Таксан за п. 112, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.

114. Таксан за п. 112, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

115. Таксан за п. 105, в якому X_3 є ізобутеніл.

116. Таксан за п. 115, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.

117. Таксан за п. 115, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

118. Таксан за п. 92, в якому X_3 є фурил чи тієніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

119. Таксан за п. 92, в якому X_3 є заміщений чи незаміщений фурил, R_{7a} є етил, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

120. Таксан за п. 92, в якому X_3 є заміщений чи незаміщений тієніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

121. Таксан за п. 92, в якому X_3 є ізобутеніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

122. Таксан за п. 92, в якому X_3 є алкіл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

123. Таксан за п. 92, в якому X_3 є 2-фурил чи 2-тієніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

124. Таксан за п. 92, в якому X_3 є 2-фурил, R_{7a} є етил, X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
125. Таксан за п. 92, в якому X_3 є 2-тієніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
126. Таксан за п. 92, в якому X_3 є ізобутеніл, X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
127. Таксан за п. 92, в якому X_3 є циклоалкіл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
128. Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить таксан за п. 1 та, принаймні, один фармацевтично прийнятний носій.
129. Фармацевтична композиція за п. 128, в якій X_3 є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
130. Фармацевтична композиція за п. 129, в якій X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
131. Фармацевтична композиція за п. 129, в якій X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
132. Фармацевтична композиція за п. 128, в якій R_{7a} є етил чи пропіл.
133. Фармацевтична композиція за п. 132, в якій X_3 є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_2 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
134. Фармацевтична композиція за п. 133, в якій X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є заміщений чи незаміщений $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
135. Фармацевтична композиція за п. 133, в якій X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
136. Фармацевтична композиція за п. 129, в якій X_3 є фурил чи тієніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
137. Фармацевтична композиція за п. 129, в якій X_3 є заміщений чи незаміщений фурил, R_{7a} є етил, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
138. Фармацевтична композиція за п. 129, в якій X_3 є заміщений чи незаміщений тієніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
139. Фармацевтична композиція за п. 129, в якій X_3 є ізобутеніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
140. Фармацевтична композиція за п. 129, в якій X_3 є алкіл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
141. Фармацевтична композиція за п. 129, в якій X_3 є 2-фурил чи 2-тієніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
142. Фармацевтична композиція за п. 129, в якій X_3 є 2-фурил, R_{7a} є етил, X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

143. Фармацевтична композиція за п. 129, в якій X_3 є 2-тієніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
144. Фармацевтична композиція за п. 129, в якій X_3 є ізобутеніл, X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
145. Фармацевтична композиція за п. 129, в якій X_3 є циклоалкіл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
146. Композиція для перорального застосування, яка відрізняється тим, що містить таксан за п. 1 та, принаймні, один фармацевтично прийнятний носій.
147. Композиція за п. 146, в якій X_3 є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
148. Композиція за п. 146, в якій X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
149. Композиція за п. 146, в якій R_{7a} є етил чи пропіл.
150. Композиція за п. 149, в якій X_3 є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_2 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
151. Композиція за п. 150, в якій X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
152. Композиція за п. 150, в якій X_3 є фурил, тієніл чи ізобутеніл, R_{7a} є етил, а X_5 є $-COX_{10}$, де X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, де X_{10} є трет-бутил.
153. Композиція за п. 146, в якій X_3 є алкіл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
154. Композиція за п. 152, в якій X_3 є 2-фурил чи 2-тієніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил, або X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл.
155. Композиція за п. 154, в якій X_3 є 2-фурил, R_{7a} є етил, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл.
156. Композиція за п. 154, в якій X_3 є 2-тієніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
157. Композиція за п. 152, в якій X_3 є ізобутеніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
158. Композиція за п. 157, в якій X_3 є ізобутеніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
159. Спосіб інгібування росту пухлин у ссавця, що передбачає пероральне застосування терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, який відрізняється тим, що застосовують композицію, яка містить таксан за п. 1 та, принаймні, один фармацевтично прийнятний носій.
160. Спосіб за п. 159, в якому X_3 є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
161. Спосіб за п. 160, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
162. Спосіб за п. 159, в якому R_{7a} є етил чи пропіл.
163. Спосіб за п. 162, в якому X_3 є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, $C_1 - C_8$ алкіл, $C_2 - C_8$ алкеніл чи $C_2 - C_8$ алкініл.
164. Спосіб за п. 163, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.
165. Спосіб за п. 159, в якому X_3 є фурил, тієніл чи ізобутеніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

166. Спосіб за п. 165, в якому X_3 є алкіл, R_{7a} є етил, X_5 є $-\text{COX}_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-\text{COOX}_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

167. Спосіб за п. 165, в якому X_3 є 2-фурил чи 2-тієніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-\text{COOX}_{10}$, а X_{10} є трет-бутил, або X_5 є $-\text{COX}_{10}$, а X_{10} є феніл.

168. Спосіб за п. 167, в якому X_3 є 2-фурил, R_{7a} є етил, X_5 є $-\text{COX}_{10}$, а X_{10} є феніл.

169. Спосіб за п. 165, в якому X_3 є 2-тієніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-\text{COOX}_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

170. Спосіб за п. 165, в якому X_3 є ізобутеніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-\text{COX}_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-\text{COOX}_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

171. Спосіб за п. 170, в якому X_3 є ізобутеніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-\text{COOX}_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

172. Спосіб інгібування росту пухлин у ссавця, що передбачає пероральне застосування терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, який відрізняється тим, що застосовують композицію, яка містить таксан за п. 92 та, принаймні, один фармацевтично прийнятний носій.

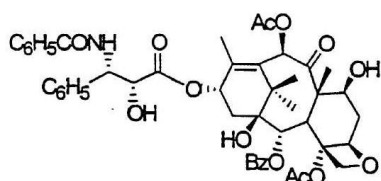
173. Спосіб за п. 172, в якому X_3 є ізобутеніл, фурил чи тієніл, R_{7a} є етил, X_5 є $-\text{COX}_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-\text{COOX}_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

174. Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить таксан за п. 92 та, принаймні, один фармацевтично прийнятний носій.

175. Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить таксан за п. 96 та, принаймні, один фармацевтично прийнятний носій.

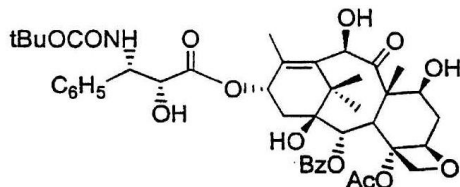
Даний винахід стосується нових таксанів, що мають виняткову корисність як протипухлинні агенти.

Таксани сімейства терпенів, до якого належать бакатин III та таксол, є предметом значного інтересу як з біологічної, так і з хімічної точки зору. Таксол, зокрема, використовується як протираковий хіміотерапевтичний агент з широким діапазоном пухлинно-інгібуючої активності. Таксол має конфігурацію 2'R, 3'S та наступну структурну формулу:



де Ac є ацетилом

Колін (Colin) та інші в описі до патенту США №4814470 повідомляють, що деякі аналоги таксолу мають активність, що значно перевищує активність таксолу. Один із таких аналогів, що звичайно відомий як доцетаксел, має наступну структурну формулу:



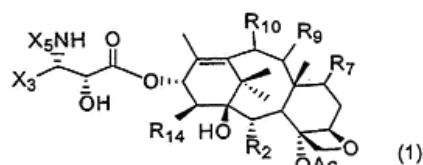
Незважаючи на те, що таксол і доцетаксел є придатними хіміотерапевтичними препаратами, існує межа їхньої ефективності, в тому числі обмеженою є їхня ефективність проти деяких типів раку, та має місце токсичність для суб'єктів при застосуванні їх у різних дозах. Тому залишається потреба у додаткових хіміотерапевтичних препаратах з підвищеною ефективністю та з меншою токсичністю.

Таким чином, однією з задач даного винаходу є запровадження таксанів, що вигідно відрізняються від таксолу та доцетакселу в плані їх ефективності як протипухлинних агентів та в плані токсичності. Загалом, ці таксани мають ефірний замісник при C-7, відмінний від формиату, ацетату та гетерозаміщеного ацетату, гідрокси замісник при C-10, та ряд замісників при C-3'.

Отже, даний винахід стосується таксанової композиції, по суті, фармацевтичних композицій, що містять таксан і фармацевтично прийнятний носій, та способів їх застосування.

Інші задачі та переваги даного винаходу будуть частково очевидними, а частково будуть вказані далі.

В одному з втілень даного винаходу таксани згідно з винаходом, що пропонується, відповідають структурі (1):



де R_2 є ацилокси;

R_7 є $R_{7a}\text{COO}-$;

R_{7a} є гідрокарбіл, заміщений гідрокарбіл, чи гетероцикло, причому гідрокарбіл чи заміщений гідрокарбіл містить атоми вуглецю в альфа та бета положеннях відносно до, вуглецю, замісником якого є R_{7a} ;

R_9 є кето, гідрокси, чи ацилокси;

R_{10} є гідрокси;

R_{14} є гідридо чи гідрокси;

X_5 є заміщений чи незаміщений алкіл, алкеніл, алкініл, феніл, чи гетероцикло;

X_5 є $-\text{COX}_{10}$, $-\text{COOX}_{10}$, чи $-\text{CONHX}_{10}$;

X_{10} є гідрокарбіл, заміщений гідрокарбіл, чи гетероцикло;

Ac є ацетил; а

R_7 , R_9 та R_{10} незалежно один від одного мають альфа чи бета стереохімічну конфігурацію.

В одному з втілень винаходу R_2 є складним ефіром ($R_{2a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$), карбаматом ($R_{2a}R_{2b}\text{NC}(\text{O})\text{O}-$),

карбонатом ($R_{2a}OC(O)O-$), чи тіокарбаматом ($R_{2a}SC(O)O-$), де R_{2a} та R_{2b} незалежно один від одного є воднем, гідрокарбілом, заміщеним гідрокарбілом чи гетероцикло. В кращому втіленні винаходу R_2 є складним ефіром ($R_{2a}C(O)O-$), де R_{2a} є арилом чи гетероароматичною групою. В іншому кращому втіленні винаходу R_2 є складним ефіром ($R_{2a}C(O)O-$), де R_{2a} є заміщеним чи незаміщеним фенілом, фурилом, тієнілом чи піридиллом. В одному з кращих втілень винаходу R_{2a} є бензоїлокси.

В одному з втілень винаходу R_7 є $R_{7a}OCO-$, де R_{7a} є (i) заміщений чи незаміщений C_2 до C_8 алкіл (лінійний, розгалужений чи циклічний), такий як етил, пропіл, бутіл, пентил, чи гексил; (ii) заміщений чи незаміщений C_2 до C_8 алкеніл (лінійний, розгалужений чи циклічний), такий як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, чи гексеніл; (iii) заміщений чи незаміщений C_2 до C_8 алкініл (лінійний чи розгалужений), такий як етиніл, пропиніл, бутиніл, пентиніл, чи гексиніл; (iv) заміщений чи незаміщений феніл; або (v) заміщену чи незаміщену гетероароматичну групу, таку як фурил, тієніл, чи піридил. Замісниками можуть бути гідрокарбіл або будь-які інші замісники, що містять гетероатом, які ідентифікуються будь-де в цьому описі як заміщений гідрокарбіл. В кращому втіленні винаходу R_{7a} є етил, лінійний, розгалужений чи циклічний пропіл, лінійний, розгалужений чи циклічний бутіл, лінійний, розгалужений чи циклічний пентил, лінійний, розгалужений чи циклічний гексил, лінійний чи розгалужений пропеніл, ізобутеніл, фурил чи тієніл. В іншому втіленні винаходу R_{7a} є заміщений етил, заміщений пропіл (лінійний, розгалужений чи циклічний), заміщений пропеніл (лінійний чи розгалужений), заміщений ізобутеніл, заміщений фурил чи заміщений тієніл, де замісник(и) вибраний/вибрані з групи, що складається з гетероцикло, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, гідрокси, захищеної гідрокси, кето, ацилокси, нітро, аміно, амідю, тіолю, кеталю, ацеталю, складноефірних та простих ефірних груп, але не з фосфоровмісних груп.

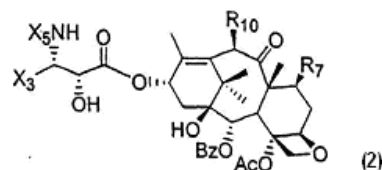
Тимчасом, як в одному з втілень даного винаходу R_9 є кето, в інших втіленнях винаходу R_9 може мати альфа чи бета стереохімічну конфігурацію, краще бета стереохімічну конфігурацію, та може бути, наприклад, α - чи β -гідрокси, або α - чи β -ацилокси. Наприклад, коли R_9 є ацилокси, це може бути складний ефір ($R_{9a}C(O)O-$), карбамат ($R_{9a}R_{9b}NC(O)O-$), карбонат ($R_{9a}OC(O)O-$), чи тіокарбамат ($R_{9a}SC(O)O-$), де R_{9a} та R_{9b} незалежно один від одного є воднем, гідрокарбілом, заміщеним гідрокарбілом, чи гетероцикло. Якщо R_9 є складний ефір ($R_{9a}C(O)O-$), R_{9a} є заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений арил, або заміщена чи незаміщена гетероароматична група. Ще краще, якщо R_9 є складний ефір ($R_{9a}C(O)O-$), де R_{9a} є заміщений чи незаміщений феніл, заміщений чи незаміщений фурил, заміщений чи незаміщений тієніл, або заміщений чи незаміщений піридил. В одному з втілень винаходу R_9 є ($R_{9a}C(O)O-$), де R_{9a} є метил, етил, пропіл (лінійний, розгалужений чи циклічний), бутіл (лінійний, розгалужений чи циклічний), пентил (лінійний, розгалужений чи циклічний), чи гексил (лінійний, розгалужений чи циклічний). В іншому втіленні винаходу R_9 є ($R_{9a}C(O)O-$), де R_{9a} є заміщений метил, заміщений етил, заміщений пропіл (лінійний, розгалужений чи циклічний), заміщений бутіл (лінійний, розгалужений чи циклічний), заміщений пентил (лінійний, розгалужений чи циклічний), чи заміщений гексил (лінійний, розгалужений чи циклічний), причому замісник(и) вибраний/вибрані з групи, що складається з гетероцикло, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, гідрокси, захищеної гідрокси, кето, ацилокси, нітро, аміно, амідю, тіолю, кеталю, ацеталю, складноефірних та простих ефірних груп, але не з фосфоровмісних груп.

лужений чи циклічний). В іншому втіленні винаходу R_9 є ($R_{9a}C(O)O-$), де R_{9a} є заміщений метил, заміщений етил, заміщений пропіл (лінійний, розгалужений чи циклічний), заміщений бутіл (лінійний, розгалужений чи циклічний), заміщений пентил (лінійний, розгалужений чи циклічний), чи заміщений гексил (лінійний, розгалужений чи циклічний), причому замісник(и) вибраний/вибрані з групи, що складається з гетероцикло, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, гідрокси, захищеної гідрокси, кето, ацилокси, нітро, аміно, амідю, тіолю, кеталю, ацеталю, складноефірних та простих ефірних груп, але не з фосфоровмісних груп.

Типові X_3 замісники включають заміщений чи незаміщений C_2 до C_8 алкіл, заміщений чи незаміщений C_2 до C_8 алкеніл, заміщений чи незаміщений C_2 до C_8 алкініл, заміщені чи незаміщені п'яти- або шестичленні гетероароматичні групи, та заміщений чи незаміщений феніл. Кращі типові X_3 замісники містять заміщений чи незаміщений етил, пропіл, бутіл, циклопропіл, циклобутіл, циклогексил, ізобутеніл, фурил, тієніл та піридил.

Типові X_5 замісники включають $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ чи $-CONX_{10}$, де X_{10} є заміщений чи незаміщений алкіл, алкеніл, феніл або гетероароматична група. Кращі типові X_5 замісники включають $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ чи $-CONX_{10}$, де X_{10} є (i) заміщений чи незаміщений C_1 до C_8 алкіл, такий як заміщений чи незаміщений метил, етил, пропіл (лінійний, розгалужений чи циклічний), бутіл (лінійний, розгалужений чи циклічний), пентил (лінійний, розгалужений чи циклічний), чи гексил (лінійний, розгалужений чи циклічний); (ii) заміщений чи незаміщений C_2 до C_8 алкеніл, такий як заміщений чи незаміщений етеніл, пропеніл (лінійний, розгалужений чи циклічний), бутеніл (лінійний, розгалужений чи циклічний), пентеніл (лінійний, розгалужений чи циклічний), чи гексеніл (лінійний, розгалужений чи циклічний); (iii) заміщений чи незаміщений C_2 до C_8 алкініл, такий як заміщений чи незаміщений етиніл, пропиніл (лінійний чи розгалужений), бутиніл (лінійний чи розгалужений), пентиніл (лінійний чи розгалужений), чи гексиніл (лінійний чи розгалужений); (iv) заміщений чи незаміщений феніл, або (v) заміщена чи незаміщена гетероароматична група, така як фурил, тієніл, чи піридил, причому замісник(и) вибраний/вибрані з групи, що складається з гетероцикло, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, гідрокси, захищеної гідрокси, кето, ацилокси, нітро, аміно, амідю, тіолю, кеталю, ацеталю, складноефірних та простих ефірних груп, але не з фосфоровмісних груп.

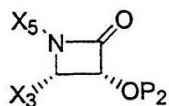
В одному з кращих втілень винаходу таксани згідно з винаходом, що пропонується, відповідають структурі (2):



де R_7 є $R_{7a}COO-$;
 R_{10} є гідрокси;

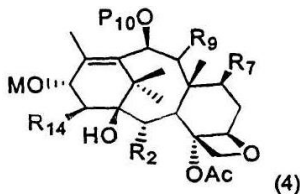
іншій альтернативі цього втілення X_3 є гетероцикло, X_5 є бензоїл, алкоксикарбоніл чи гетероциклокарбоніл, краще бензоїл, трет-бутоксикарбоніл чи трет-амілоксикарбоніл, ще краще трет-бутоксикарбоніл, R_2 є бензоїл, R_9 є ацилокси, а R_{14} є гідридо. В кожній з альтернатив цього втілення, коли таксан має структуру 1, R_7 та R_{10} можуть мати бета-стереохімічну конфігурацію, R_7 та R_{10} можуть мати альфа-стереохімічну конфігурацію, R_7 може мати альфа-стереохімічну конфігурацію, коли R_{10} має бета-стереохімічну конфігурацію, або R_7 може мати бета-стереохімічну конфігурацію, коли R_{10} має альфа-стереохімічну конфігурацію.

Таксани, що мають загальну формулу 1, можуть бути одержані шляхом оброблення β -лактаму алкоксидом, що має таксанове тетрациклічне ядро та оксид металу як замісник при C-13, з утворенням сполук, які мають β -амідоєфірний замісник при C-13 [як описано більш докладно в патенті Холтона (Holton) США №5466834], з наступним відщепленням гідрокси-захисних груп. β -лактаму має наступну структурну формулу (3)



(3)

де P_2 є гідрокси-захисною групою, X_3 та X_5 є такими, як визначено раніше, а алкоксид має структурну формулу (4)



(4)

де M є металом або амонієм, P_{10} є гідрокси-захисною групою, а R_2 , R_9 , R_7 та R_{14} є такими, як визначено раніше.

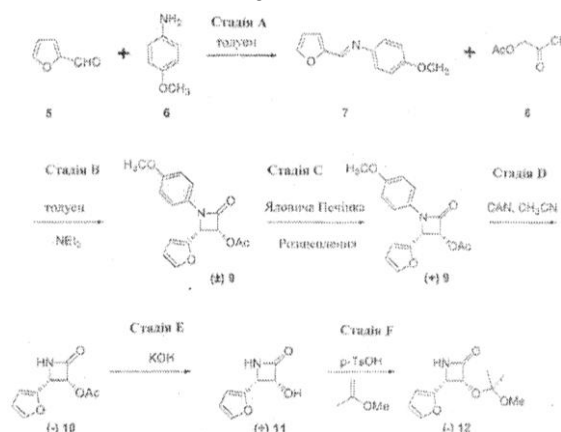
Алкоксид (4) може бути одержаний із 10-деацетилбакатину III (або його похідного) шляхом селективного захисту C-10 гідроксильної групи, наступної естерифікації C-7 гідроксильної групи та з наступною обробкою амідом металу В одному з втілень даного винаходу C(10) гідроксильна група 10-деацетилбакатину III селективно захищена силільною групою з використанням, наприклад, силіламіду чи бісиліламіду як силілувального агента. Кращі силілувальні агенти включають три(гідрокарбіл)силіл-трифлуорометилацетаміди та біс три(гідрокарбіл)-силілтрифлуорометилацетаміди (в яких гідрокарбільною групою є заміщений чи незаміщений алкіл або арил), такі як N,O-біс-(триметилсиліл)трифлуороацетамід, N,O-біс-(триетилсиліл)трифлуороацетамід, N-метил-N-триетилсилілтрифлуороацетамід, та N,O-біс(трет-бутилдиметилсиліл)трифлуороацетамід. Силілувальні агенти можуть використовуватись окремо чи в комбінації з каталітичною кількістю основи, такої як основа лужного металу Амід лужних ме-

талів, такі як літієво-амідні каталізатори, взагалі, та гексаметилдисілазид літію, зокрема, є кращими. Кращим розчинником для селективної силілувальної реакції є ефірний розчинник, такий як тетрагідрофуран. Однак, проте можуть використовуватись і інші розчинники, такі як простий ефір або диметоксидетан. Температура, з якою відбувається селективне силілування при C(10), не є визначальною. Проте, загалом, воно відбувається при температурі 0°C або вищій.

Селективна естерифікація C(7) гідроксильної групи захищеного при C(10) таксану може відбуватись з використанням різноманітних звичайних ацилюючих агентів, включаючи, але не обмежуючись цим вичерпно, заміщені чи незаміщені похідні карболової кислоти, наприклад, галогеніди, ангідриди, дикарбонати, ізоціанати та гало форміати. Взагалі, ацилювання C(7) гідроксильної групи захищеного при C(10) таксану, є більш ефективним і більш селективним, ніж C(7) ацилювання 7,10-дигідрокси таксану, такого як 10-DAB, інакше кажучи, коли C(10) гідроксильна група буває захищеною, це суттєво різнить реакційну здатність гідроксильних груп, що залишаються при C(7), C(13) та C(1). Такі реакції ацилювання можуть проводитись як у присутності, так і у відсутності амінової основи.

Похідні 10-деацетилбакатину III, що мають альтернативні замісники при C(2), C(9) та C(14), як і способи їх одержання, відомі спеціалістам. Похідні таксану, що мають при C(2) ацилокси замісники, відмінні від бензоїлокси, можуть бути одержані так, як описано, наприклад, у патенті Холтона та інш. (Holton et al.) США №5728725 або у патенті Кінгстона та інш. (Kingston et al.) США №6002023. Таксани, що мають при C(9) замість кето ацилокси або гідрокси замісники, можуть бути одержані так, як описано, наприклад, у патенті Холтона та інш. (Holton et al.) США №6011056 або у патенті Гунавардена та інш. (Gunawardana et al.) США №5352806. Таксани, що мають при C(14) бета-гідрокси замісник, можуть бути одержані з природного 14-гідрокси-10-деацетилбакатину III.

Процеси одержання та розділення β -лактамового вихідного матеріалу, загалом, добре відомі. Наприклад, β -лактаму може бути одержаний, як описано Холтоном та інш. (Holton et al.) у патенті США №5430160, а утворені в результаті енаціомерні суміші β -лактамів можуть бути розділені шляхом стереоселективного гідролізу з використанням ліпази чи ензиму, як описано, наприклад, у патентах Пателя (Patel) США №5879929 та №5567614, або гомогенату печінки, як описано, наприклад, у міжнародній патентній заявці РСТ №00/41204 У варіанті, якому надається перевага, де β -лактаму є заміщеним у положенні C(4) фурилом, β -лактаму може бути одержано, як показано на наступній схемі реакції:



де Ac є ацетилом, NEt_3 є триетиламіном, CAN є церистим амонієвим нітратом, а $p\text{-TsOH}$ є паратолуолсульфоною кислотою. Розщеплення яловичої печінки може провадитись, наприклад, комбінуванням енантімерної β -лактамової суміші з суспензією яловичої печінки (що одержана, наприклад, введенням 20g замороженої яловичої печінки до змішувача з наступним додаванням буфера pH 8 до загального об'єму 1л).

Сполуки формули 1 даного винаходу є придатними для інгібування росту пухлин у ссавців, включаючи людей, і застосовуються переважно у формі фармацевтичних композицій; що містять ефективну протипухлинну кількість сполуки згідно з даним винаходом у комбінації з, принаймні, одним фармацевтично чи фармакологічно прийнятним носієм. Носій, відомий також спеціалістам як наповнювач, розріджувач, допоміжний засіб, ад'ювант або розчинник, являє собою речовину, яка є фармацевтично інертною, надає відповідну консистенцію чи форму даній композиції, та не послабляє терапевтичної ефективності протипухлинних сполук. Носій є "фармацевтично чи фармакологічно прийнятним", якщо він не викликає несприятливих, алергічних або інших небажаних реакцій, коли вживається за призначенням ссавцем або людиною.

Фармацевтичні композиції, що містять протипухлинні сполуки згідно з даним винаходом, можуть бути складені у будь-який звичайний спосіб. Відповідний рецепт залежить від обраної схеми їх введення. Композиції згідно з даним винаходом можуть призначатися для будь-якої схеми їх введення у такій мірі, наскільки доступною при цьому є потрібна тканина. Придатні схеми введення включають, але не обмежуються цим вичерпно, пероральне, парентеральне (наприклад, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, підшкірне, ректальне, внутрішньом'язове, внутрішньоорбітальне, внутрішньокапсулярне, внутрішньоспінальне, внутрішньоперитонеальне чи внутрішньогрудне), місцеве (назальне, черешкірне, внутрішньоочне), внутрішньоміхурове, внутрішньооболонкове, ентеральне, легеневе, внутрішньолімфатичне, внутрішньопорожнинне, вагінальне, трансуретральне, внутрішньошкірне, вушне, інтрамамарне, трансбукральне, ортотопічне, внутрішньосуглобове, внутрішньотрахеальне, черезротове, черешкірне, ендоскопічне, через слизову оболонку, під'язичне та кишкове введення.

Фармацевтично прийнятні носії для застосування в композиціях згідно з даним винаходом добре відомі звичайним спеціалістам і вибираються з урахуванням багатьох факторів особливості використовуваної протипухлинної сполуки, її концентрація, стабільність та наперед призначена біологічна придатність, захворювання, розлад чи стан, що будуть лікуватися цією композицією, суб'єкт, його вік, розміри та загальний стан, схема введення ліків. Придатні носії легко визначаються звичайним спеціалістом [див, наприклад, J.G.Nairn, в Remington's Pharmaceutical Science (A.Gennaro, ed.), Mack Publishing Co., Easton, Pa., (1985) pp.1492-1517, зміст якої приєднується до цього посиланням].

Композиції переважно призначаються як таблетки, дисперсні порошки, пілюлі, капсули, гелеві капсули, гелі, ліпосоми, гранули, мікстури, суспензії, емульсії, сиропи, еліксири, драже або інші дозовані форми, які можуть застосовуватись для перорального прийому. Технічні прийоми та складові для виготовлення пероральних дозованих форм, що можуть бути використані в даному винаході, описані в таких публікаціях: [7 Modern Pharmaceutics. Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979), Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms Tablets (1981); and Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976)].

Згідно з винаходом композиції для перорального застосування містять ефективну кількість протипухлинної сполуки згідно з винаходом у фармацевтично прийнятному носії. Придатні носії для твердих дозованих форм містять цукри, крохмалі та інші загальноприйнятні речовини, в тому числі лактозу, тальк, сахарозу, желатин, карбоксиметилцелюлозу, агар, манітол, сорбітол, фосфат кальцію, карбонат кальцію, карбонат натрію, каолін, альгінову кислоту, акацієву смолу, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, натрієвий сахарин, карбонат магнію, трагакант, мікрокристалічну целюлозу, колоїдний діоксид кремнію, кроскармелоз натрію, стеарат магнію та стеаринову кислоту. Крім того, такі тверді дозовані форми можуть бути як не покритими оболонками, так і покритими з використанням відомих технічних прийомів; наприклад, щоб затримати дезінтеграцію та абсорбцію.

Протипухлинні сполуки згідно з даним винаходом також переважно призначаються для парентерального застосування, наприклад, для ін'єкції через внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, підшкірний, ректальний, внутрішньом'язовий, внутрішньоорбітальний, внутрішньокапсулярний, внутрішньоспінальний, внутрішньоперитонеальний чи внутрішньогрудний шляхи. Композиції згідно з винаходом для парентерального застосування містять ефективну кількість протипухлинної сполуки згідно з винаходом у фармацевтично прийнятному носії. Дозовані форми, придатні для парентерального застосування містять мікстури, суспензії, дисперсії, емульсії або інші дозовані форми, які можуть застосовуватись для парентерального введення. Технічні прийоми та складові для приготування парентеральних дозованих форм відомі спеціалістам.

Придатні носії, що використовуються для утворення рідких дозованих форм для перорального або парентерального введення, містять безводні фармацевтично прийнятні полярні розчинники, такі як олії, спирти, аміді, прості ефіри, складні ефіри, кетони, вуглеводні та їхні суміші, а також воду, фізіологічні розчини, розчини декстрози (наприклад, 5%-ний), електролітні розчини або будь-яку іншу водну, фармацевтично прийнятну рідину.

Придатні безводні, фармацевтично прийнятні полярні розчинники включають, але не обмежуються цим вичерпно, алкоholes (наприклад, α -гліцеролформаль, β -гліцеролформаль, 1,3-бутиленгліколь, аліфатичні або ароматичні спирти, що мають 2-30 атомів вуглецю, таких як метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутанол, трет-бутанол, гексанол, октанол, аміден-гідрат, бензиловий спирт, гліцерин (гліцерол), гліколь, гексиле-нгліколь, тетрагідрофурфуриловий спирт, лауриловий спирт, цетиловий спирт, чи стеариловий спирт, складні ефіри жирних кислот або жирних спиртів, такі як поліалкіленгліколі (наприклад, поліпропіленгліколь, поліетиленгліколь), сорбітан, сахароза та холестерол, аміді (наприклад, диметилацетамід (DMA), бензилбензоат DMA, диметилформамід, N- β -гідроксиетил-лактамід, N,N-диметилацетамід, 2-піролідінон, 1-метил-2-піролідінон або полівінілпіролідон). складні ефіри (наприклад, 1-метил-2-піролідінон, 2-піролідінон, ацетатні ефіри, такі як моноацетин, діацетин та триацетин, аліфатичні та ароматичні ефіри, такі як етилкаприлат або етилоктаноат, алкілолеат, бензилбензоат, бензилацетат, диметилсульфоксид (DMSO), гліцеринові ефіри, такі як моно-, ди- або тригліцерил цитрати чи тартрати, етилбензоат, етилацетат, етилкарбонат, етиллактат, етилолеат, складні ефіри жирних кислот сорбітану, складні ефіри ПЕГ жирних кислот, гліцерилмоностеарат, гліцеридові ефіридаки як моно-, ди- або тригліцериди, складні ефіри жирних кислот, такі як ізопропилміристат, складні ефіри ПЕГ жирних кислот, такі як ПЕГ-гідроксиолеат та ПЕГ-гідроксистеарат, N-метилпіролідінон, пліуронік 60, поліоксietiлен сорбітол олеїнові поліефіри, такі як полі(етоксилований)₃₀₋₆₀ сорбітол полі(олеат)₂₋₄, полі(оксиетилен)₁₅₋₂₀ моноолеат, полі(оксиетилен)₁₅₋₂₀ моно 12-гідроксистеарат та полі(оксиетилен)₁₅₋₂₀ монорицинолеат, поліокси сорбітанові складні ефіри, такі як поліокси-етилен сорбітан моноолеат, поліоксиетилен сорбітан монопальмітат, поліокси-етилен сорбітан монолаурат, поліокси-етилен сорбітан моностеарат та полісорбат (Polysorbate®) 20, 40, 60 або 80 фірми ICI Americas, Wilmington, DE, полівінілпіролідон, модифіковані алкіленоксидами складні ефіри жирних кислот, такі як гідрогенізована поліоксисилом 40 рицинова олія та поліоксиетиловані рицинові олії (наприклад, розчин Кремофору EL (Cremophor® EL) або розчин Кремофору RH 40 (Cremophor® RH)), складні ефіри сахаридів жирних кислот (серед яких конденсований продукт моносахариду (наприклад, пентози, такі як рибоза, рибулоза, арабіноза, ксилоза, ліксоза та ксилулоза, гексози, такі як глюкоза, фруктоза, галактоза, маноза та сорбоза, тріози, тетрози, гептози та октози), дисахариди (наприклад, сукроза, мальтоза, лактоза та трегалоза) або олігосахарид чи його

суміш з C₄-C₂₂ жирною кислотою (кислотами) (наприклад, насичені жирні кислоти, такі як каприлова кислота, лауринова кислота, міристинова кислота, пальмітинова кислота та стеаринова кислота, і ненасичені жирні кислоти, такі як пальмітолеїнова кислота, олеїнова кислота, елаїдинова кислота, ерукова кислота та лінолеїнова кислота), або стероїдні ефіри); алкілові, арилові або циклічні ефіри, що містять 2-30 атомів вуглецю (наприклад, діетиловий ефір, тетрагідрофуран, диметилловий ізосорбід, діетиленгліколь моноетиловий ефір); глікофурол (поліетиленгліколевий ефір тетрагідрофурфурилового спирту); кетони, що містять 3-30 атомів вуглецю (наприклад, ацетон, метил-етиловий кетон, метил-ізобутиловий кетон); аліфатичні, циклоаліфатичні або ароматичні вуглеводні, що містять 4-30 атомів вуглецю (наприклад, бензен, циклогексан, дихлорометан, діоксолани, гексан, п-декан, п-додекан, п-гексан, сульфолан, тетраметиленсульфон, толуен, диметилсульфоксид (DMSO) або тетраметиленовий сульфоксид); мінеральні масла, рослинні олії, тваринні жири, ефірні олії та синтетичні масла (наприклад, мінеральні масла, такі як аліфатичні вуглеводні або вуглеводні на парафінофій основі, ароматичні вуглеводні, змішані аліфатичні та ароматичні вуглеводні, та рафіноване парафінове масло, рослинні олії, такі як льняна, тунгова, сафлорова, соєва, рицинова, бавовняна, свиріпова, кокосова, пальмова, маслинова, кукурудзяна, кунжуттова, персикова та арахісова олія, та гліцериди, такі як моно-, ди- або тригліцериди, тваринні жири, такі як риб'ячий жир, жири морських тварин, спермацетовий жир, жир з печінки тріски, сквалан, сквалан та жир з печінки акули, олеїнові олії, поліоксиетилована рицинова олія), алкілові або арилові галогеніди, що містять 1-30 атомів вуглецю та факультативно більш ніж один галоген-замісник; метиленхлорид; моноетаноломід; нафтовий бензин; троламін; омега-3 поліненасичені жирні кислоти (наприклад, альфа-лінолева кислота, ейкозапентаєнова кислота, докозапентаєнова кислота або докозагексаєнова кислота); полігліколевий ефір 12-гідроксистеаринової кислоти та поліетиленгліколь (солютол (Solutol®) HS-15 фірми BASF, Людвігсгафен, Німеччина), поліоксиетиленгліцероль, лаурат натрію, олеат натрію або сорбітан моно олеат.

Інші фармацевтично прийнятні розчинники для застосування у винаході добре відомі звичайним спеціалістам та ідентифіковані в [The Chemotherapy Source Book (Williams & Wilkins Publishing), The Handbook of Pharmaceutical Excipients, (American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., and The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, England, 1968), Modern Pharmaceuticals. (G. Banker et al., eds., 3d ed.) (Marcel Dekker, Inc., New York, 1995), The Pharmacological Basis of Therapeutics, (Goodman & Gilman, McGraw Hill Publishing), Pharmaceutical Dosage Forms, (H. Lieberman et al., eds.) (Marcel Dekker, Inc., New York, 1980), Remington's Pharmaceutical Sciences (A. Gennaro, ed., 19th ed.) (Mack Publishing, Easton, PA, 1995), The United States Pharmacopeia 24, The National Formulary 19, (National Publishing, Philadelphia, PA, 2000), A.J.

Spiegel et al., та Use of Nonaqueous Solvents in Parenteral Products, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.52, No.10, pp.917-927 (1963)].

Кращими розчинниками є ті, що відомі як стабілізатори протипухлинних сполук, такі як олії, багаті на тригліцериди, наприклад, сафлорова олія, соєва олія або їхні суміші, та модифіковані алкіленоксидами складні ефіри жирних кислот, такі як гідрогенізована поліоксисом 40 рицинова олія та поліоксиетиловані рицинові олії (наприклад, розчин Кремофору EL (Cremophor® EL) або розчин Кремофору RH 40 (Cremophor® RH) Комерційно досягні тригліцериди включають емульговану соєву олію Інтралінід (Intralipid® Kabi-Pharmacia Inc., Stockholm, Sweden), емульсію Нутралінід (Nutralipid®) (McGaw, Irvine, California), 20% емульсія Ліпозин II (Liposyn® II) (20% розчин жирової емульсії, яка містить 100мг сафлорової олії, 100мг соєвої олії, 12мг фосфатидів яєчного жовтка та 25мг гліцерину на 1мл розчину, Abbott Laboratories, Chicago, Illinois), 2% емульсія Ліпозин III (Liposin® III) (2% розчин жирової емульсії, яка містить 100мг сафлорової олії, 100мг соєвої олії, 12мг фосфатидів яєчного жовтка та 25мг гліцерину на 1мл розчину, Abbott Laboratories, Chicago, Illinois), похідні натурального або синтетичного гліцеролу, які містять докозагексаєнольну групу на рівні між 25% та 100% по масі від загального вмісту жирної кислоти (Dhasco® (фірма Martek Biosciences Corp., Columbia, MD), DHA Maguro® (Datio Enterprises, Los Angeles, CA), Soyacal® та Travemulsion®. Етанол є кращим розчинником для застосування при розчинянні протипухлинних сполук у форму розчинів, емульсій і тому подібне.

Додаткові другорядні компоненти, які можуть бути включені в композиції згідно з винаходом для різноманітних цілей, добре відомі у фармацевтичному виробництві. Ці компоненти здебільшого надають властивостей, які покращують збереження протипухлинної сполуки в місцеположенні введення, захищають стабільність композиції, регулюють pH, полегшують приведення протипухлинної сполуки до фармацевтичних форм і тому подібне. Краще, коли кожен з цих компонентів є окремо присутнім в кількості менш ніж приблизно 15 масових % від загальної кількості композиції, ще краще - менш ніж приблизно 5 масових % та найкраще - менш ніж приблизно 0,5 масових %. Деякі компоненти, такі як наповнювачі або розріджувачі, можуть становити до 90 масових % від загальної кількості композиції, як це добре відомо в рецептурній справі. Ці домішки включають криозахисні речовини для запобігання репреципітації таксану, поверхнево-активні, рідкі або емульсовані речовини (наприклад, лецитин, полісорбат-80, Твін 80 (Tween® 80), плуронік 60, поліоксиетиленовий стеарат), запобіжники (наприклад, етил-п-гідробензоат), протимікробні запобіжники (наприклад, бензиловий спирт, фенол, м-крезол, хлоробутанол, сорбієва кислота, тимеросал та парабен), речовини для регулювання pH або буферні речовини (наприклад, кислоти, основи, ацетат натрію, сорбітан монолаурат), речовини для регулювання осмолярності (наприклад, гліцерин), загусники (наприклад, моностеарат алюмінію, стеаринова

кислота, цетиловий спирт, стеариловий спирт, гуарова камедь, метилцелюлоза, гідроксипропіл целюлоза, тристеарин, цетиловий ефір, поліетиленгліколь), барвники, розріджувачі, нелетучі силікони (наприклад, циклометикон), глини (наприклад, бентоніти), адгезиви, нагромаджувачі, ароматизуючі речовини, підсолоджувачі, адсорбенти, наповнювачі (наприклад, цукри, такі як лактоза, цукроза, маніт або сорбіт, целюлоза або сульфат кальцію), розріджувачі (наприклад, вода, фізіологічний розчин, електролітні розчини), зв'язуючі речовини (наприклад, крохмалі, такі як майсовий крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль або картопляний крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон, цукри, полімери, камедь акаціевого дерева), дезінтегратори (наприклад, крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль або карбоксиметилловий крохмаль, зшитий полівінілпіролідон, агар, альгінова кислота або її сіль, така як альгінат натрію, кроскармелоза натрію або кросповідон), мастила (наприклад, кремнезем, тальк, стеаринова кислота або її солі, такі як стеарат магнію або поліетиленгліколь), оболонкові речовини (наприклад, концентровані цукрові розчини, включаючи гуміарабік, тальк, полівініл піролідон, карбопол гель, поліетиленгліколь або діоксид титану), та антиоксиданти (наприклад, метабісульфіт натрію, бісульфіт натрію, сульфат натрію, декстроза, феноли та тіофеноли).

В кращому втіленні винаходу фармацевтична композиція згідно з винаходом містить, принаймні, один безводний фармацевтично прийнятний розчинник та протипухлинну сполуку з розчинністю в етанолі, принаймні, приблизно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700 або 800мг/мл. Хоча для цього немає теоретичного підґрунтя, все ж вважається, що етанолова розчинність протипухлинної сполуки безпосередньо пов'язана з її ефективністю. Протипухлинна сполука може також бути здатною до кристалізації з розчину. Інакше кажучи, кристалічна протипухлинна сполука, така як сполука 1393, може бути розчинена в розчиннику до стану розчину, а потім рекристалізована шляхом випаровування розчинника, не утворюючи ніякої аморфної протипухлинної сполуки. Є також перевага, яка полягає в тому, що протипухлинна сполука має значення показника ІД50 (тобто концентрація ліків, яка викликає 50% інгібування колонії) принаймні в 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 разів менше, ніж у паклітаксела, що показали виміри, які проводились згідно з протоколом, що представлені далі в робочих прикладах.

Застосування дозованої форми може бути безперервним або переривчастим в залежності, наприклад, від фізіологічного стану пацієнта, від того, чи є мета застосування терапевтичною або профілактичною, та від інших факторів, добре відомих кваліфікованим професіоналам.

Дозування та схеми застосування фармацевтичних композицій згідно з винаходом можуть бути легко визначені тими, хто має досвід звичайного лікування раку. Зрозуміло, що доза протипухлинної сполуки залежатиме від віку, статі, стану здо-

ров'я та ваги реципієнта, виду іншого одночасного лікування, частоти лікування та природи бажаного ефекту. При будь-якому способі застосування фактична кількість протипухлинної сполуки, що признається, також як і схема дозування, необхідна для досягнення сприятливих ефектів, описаних тут, повинні залежати, зокрема, від таких факторів, як біопридатність протипухлинної сполуки, розлад, що потребує лікування, бажана терапевтична доза та інші фактори, очевидні для професіоналів. Доза, що застосовується для тварин, і особливо при лікуванні людей, в контексті даного винаходу повинна бути достатньою для того, щоб викликати бажану терапевтичну відповідь у тварини протягом поміркованого періоду часу. Краще, якщо ефективна кількість протипухлинної сполуки, котра застосовується пероральним чи іншим шляхом, є такою кількістю, яка призведе до бажаної терапевтичної відповіді, коли вона буде застосована таким шляхом. Краще, коли композиції для перорального застосування приготовані в такий спосіб, що поодинокі доза в тому чи іншому з пероральних препаратів містить, принаймні, 20мг протипухлинної сполуки на 1м² площі поверхні тіла пацієнта або, принаймні, 50, 100, 150, 200, 300, 400 чи 500мг протипухлинної сполуки на 1м² площі поверхні тіла пацієнта, причому в середньому площа поверхні тіла людини сягає 1,8м. Краще, якщо поодинокі доза композиції для перорального застосування містить від приблизно 20мг до приблизно 600мг протипухлинної сполуки на 1м² площі поверхні тіла пацієнта, ще краще від приблизно 25 до приблизно 400мг/м², також краще від приблизно 40 до приблизно 300мг/м² та ще краще від приблизно 50 до приблизно 200мг/м². Краще, коли композиції для парентерального застосування приготовані в такий спосіб, що поодинокі доза містить, принаймні, 20мг протипухлинної сполуки на 1м² площі поверхні тіла пацієнта або, принаймні, 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400 чи 500мг протипухлинної сполуки на 1м² площі поверхні тіла пацієнта. Краще, якщо поодинокі доза в одному чи більше парентеральних препаратах містить від приблизно 20мг до приблизно 500мг протипухлинної сполуки на 1м² площі поверхні тіла пацієнта, ще краще від приблизно 40 до приблизно 400мг/м² та ще краще від приблизно 60 до приблизно 350мг/м². Проте, дозування може змінюватись в залежності від схеми дозування, яка може бути встановлена як необхідна для досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Потрібно звернути увагу на те, що діапазони ефективних доз, що передбачені тут, не призначені до обмеження винаходу і репрезентують діапазони доз, яким віддається перевага. Найбільш сприятливе дозування повинно бути пристосоване до індивідуального суб'єкта, як це розуміє і визначає кожен з обізнаних у справі фахівців без непідходячого експериментування.

Концентрація протипухлинної сполуки в рідкій фармацевтичній композиції знаходиться переважно поміж приблизно 0,01мг та приблизно 10мг на 1мл композиції, краще між приблизно 0,1мг та приблизно 7мг на 1мл, ще краще між приблизно 0,5мг та приблизно 5мг на 1мл, та найкраще між приблизно 1,5мг та приблизно 4мг на 1мл. Відносно низькі концентрації є взагалі такими, яким на-

дається перевага, бо протипухлинна сполука є найбільш розчинною в розчинах з низькою концентрацією. Концентрація протипухлинної сполуки у твердій фармацевтичній композиції для перорального застосування є переважно поміж приблизно 5 масових % та приблизно 50 масових % по відношенню до загальної ваги композиції, краще між приблизно 8 масових % та приблизно 40 масових %, та ще краще між приблизно 10 масових % та приблизно 30 масових %.

Згідно з одним втіленням винаходу, мікстури для перорального застосування готують шляхом розчинення протипухлинної сполуки в будь-якому фармацевтично прийнятному розчиннику (наприклад, етанолі чи метиленхлориді), здатному розчинити сполуку з утворенням розчину. Відповідну кількість носія у формі розчину, такого як розчин Кремофор EL (Cremophor® EL), додають до розчину при помішуванні з утворенням фармацевтично прийнятної мікстури для перорального застосування пацієнтом. При бажанні, ці мікстури можуть бути утворені так, щоб вони містили мінімальну кількість етанолу або щоб вони взагалі були вільними від етанолу, який, як відомо спеціалістам, призводить до несприятливих фізіологічних реакцій, коли вживається в певних концентраціях в пероральних формах.

В іншому втіленні винаходу порошки або таблетки для перорального вживання готують шляхом розчинення протипухлинної сполуки у будь-якому фармацевтично прийнятному розчиннику (наприклад, в етанолі чи метиленхлориді), здатному розчинити сполуку з утворенням розчину. Розчинник факультативно може бути здатен випаровуватись, коли розчин сушиться у вакуумі. Додатковий носій, такий як розчин Кремофор EL (Cremophor® EL), може бути доданий до розчину перед сушінням. Розчин, одержаний таким чином, висушують у вакуумі до утворення склистої маси. Цю масу змішують потім зі зв'язуючим для утворення порошку. Порошок може бути змішаний з наповнювачами або з іншими загальноприйнятими таблетуючими речовинами та оброблений у форму таблеток для перорального застосування пацієнтом. Порошок може бути також додано до будь-якого рідкого носія, що був описаний раніше, щоб утворити розчин, емульсію, суспензію чи тому подібне для перорального застосування.

Емульсії для парентерального застосування можуть бути приготовлені шляхом розчинення протипухлинної сполуки у будь-якому фармацевтично прийнятному розчиннику (наприклад, в етанолі чи метиленхлориді), здатному розчинити сполуку з утворенням розчину. Відповідну кількість носія в формі емульсії, такої як емульсія Ліпозин II (Liposyn® II) або Ліпозин III (Liposyn® III), додають до розчину при помішуванні для утворення фармацевтично прийнятної емульсії для парентерального застосування пацієнтом. При бажанні, ці емульсії можуть бути утворені так, щоб вони містили мінімальну кількість або щоб вони взагалі були вільними від етанолу чи розчину Кремофор (Cremophor®), які, як відомо спеціалістам, призводять до несприятливих фізіологічних реакцій, коли застосовуються в певних концентраціях у парентеральних формах.

Розчини для парентерального застосування можуть бути приготовані шляхом розчинення протипухлинної сполуки у будь-якому фармацевтично прийнятному розчиннику (наприклад, в етанолі чи метилхлориді), здатному розчинити сполуку з утворенням розчину. Відповідну кількість носія у формі розчину, такого як розчин Кремофор (Cremophor®), додають до розчину при помішуванні для утворення фармацевтично прийнятного розчину для парентерального застосування пацієнтом. При бажанні, ці розчини можуть бути утворені так, щоб вони містили мінімальну кількість або щоб вони взагалі були вільними від етанолу чи розчину Кремофор (Cremophor®), які, як відомо спеціалістам, призводять до несприятливих фізіологічних реакцій, коли застосовуються в певних концентраціях в парентеральних формах.

При бажанні, описані вище емульсії або розчини для перорального чи парентерального застосування можуть бути впаковані в ампули, пляшечки або інші звичайні контейнери в концентрованій формі та розбавлені будь-якою фармацевтично прийнятною рідиною, такою як сольовий розчин, у форму з прийнятною для застосування концентрацією таксану, як це відомо спеціалістам.

Визначення

Терміни "вуглеводень" та "гідрокарбін", як вони тут вживаються, характеризують органічні сполуки та радикали, що складаються виключно з атомів вуглецю та водню. Вони включають алкіли, алкеніли, алкініли та арили. Вони включають також алкільні, алкенільні, алкінільні та арильні групи, заміщені іншими аліфатичними або циклічними вуглеводневими групами, такими як алкаріл, алкенарил та алкінарил. Якщо не вказано інше, ці групи переважно містять від 1 до 20 атомів вуглецю.

"Заміщені гідрокарбильні" групи, що представлені в даному описі, є гідрокарбильними групами, які заміщені принаймні одним атомом, відмінним від вуглецю, включаючи групи, в яких атом вуглецевого ланцюга заміщено гетероатомом, таким як атом азоту, кисню, кремнію, фосфору, бору, сірки або атом галогену. Ці замісники включають галоген, гетероцикло, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, гідрокси, захищену гідрокси, кето, ацил, ацилокси, нітро, аміно, амід, ціано, тіол, кеталі, ацеталі, прості ефіри та складні ефіри.

Термін "гетероатом" означає атоми інші, ніж атоми вуглецю та водню.

"Гетерозаміщені металільні" групи, що представлені в даному описі, характеризують метильні групи, в яких атом вуглецю є ковалентно поєднаний з принаймні одним гетероатомом та факультативно з атомом водню, причому гетероатомом, наприклад, може бути атом азоту, кисню, силіцію, фосфору, бору, міді або галогену. Гетероатом, в свою чергу, може бути заміщений іншими атомами в формі гетероцикло, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, гідрокси, захищеної гідрокси, окси, ацилокси, нітро, аміно, амід, тіолу, кеталей, ацеталей, складних ефірів або простої ефірної групи.

"Гетерозаміщені ацетатні" групи, що представлені в даному описі, характеризують ацетатні групи, в яких вуглець металільної групи є ковалентно поєднаний з принаймні одним гетероатомом та

факультативно з атомом водню, причому гетероатомом, наприклад, може бути атом азоту, кисню, силіцію, фосфору, бору, міді або галогену. Гетероатом, в свою чергу, може бути заміщений іншими атомами в формі гетероцикло, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, гідрокси, захищеної гідрокси, окси, ацилокси, нітро, аміно, амід, тіолу, кеталей, ацеталей, складних ефірів або простої ефірної групи.

Якщо не вказано інше, алкільні групи, що описані тут, є переважно нижчим алкілом, який містить від одного до восьми атомів вуглецю в головному ланцюзі та до 20 атомів вуглецю. Вони можуть являти собою лінійний чи розгалужений ланцюг або цикл і включають метил, етил, ізопропіл, бутіл, гексил і тому подібне.

Якщо не вказано інше, алкенільні групи, що описані тут, є переважно нижчим алкенілом, який містить від двох до восьми атомів вуглецю в головному ланцюзі та до 20 атомів вуглецю. Вони можуть являти собою лінійний чи розгалужений ланцюг або цикл і включають етеніл, пропеніл, ізопропеніл, бутеніл, ізобутеніл, гексеніл і тому подібне.

Якщо не вказано інше, алкінільні групи, що описані тут, є переважно нижчим алкінілом, який містить від двох до восьми атомів вуглецю в головному ланцюзі та до 20 атомів вуглецю. Вони можуть являти собою лінійний чи розгалужений ланцюг або цикл і включають етиніл, пропиніл, бутиніл, ізобутиніл, гексиніл і тому подібне.

Терміни "арил" або "ар", які вживаються у даному тексті окремо або як частина назви іншої групи, означають заміщені, при потребі, гомоциклічні ароматичні групи, краще моноциклічні або біциклічні групи, що містять від 6 до 12 атомів вуглецю в кільці, такі як феніл, біфеніл, нафтил, заміщений феніл, заміщений біфеніл або заміщений нафтил. Феніл та заміщений феніл є арилами, яким надається більша перевага.

Терміни "галоген" або "гало", які тут вживаються окремо або як частина назви іншої групи, стосуються хлору, броду, фтору та йоду.

Терміни "гетероцикло" або "гетероциклічний", які тут вживаються окремо або як частина назви іншої групи, означають заміщені чи незаміщені, цілком насичені чи ненасичені, моноциклічні чи біциклічні, ароматичні чи неароматичні групи, що мають, принаймні, один гетероатом у, принаймні, одному кільці, та краще від 5 до 6 атомів в кожному кільці. Гетероциклічна група переважно має 1 або 2 атоми кисню, 1 або 2 атоми сірки, та/або від 1 до 4 атомів азоту в кільці, та може бути зв'язана з залишком молекули через атом вуглецю або гетероатом. Типові гетероцикло включають гетероароматичні групи, такі як фурил, тієніл, піридил, оксазоліл, піроліл, індоліл, хінолініл чи ізохінолініл і тому подібне. Типові замісники включають одну або більше з наступних груп: гідрокарбін, заміщений гідрокарбін, кето, гідрокси, захищену гідрокси, ацил, ацилокси, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, галоген, амід, аміно, нітро, ціано, тіол, кеталі, ацеталі, прості ефіри та складні ефіри.

Термін "гетероароматична група", який тут вживається окремо або як частина назви іншої групи, означає заміщені чи незаміщені ароматичні

групи, що мають, принаймні, один гетероатом у, принаймні, одному кільці, та краще від 5 до 6 атомів в кожному кільці. Гетероароматична група переважно має 1 або 2 атоми кисню, 1 або 2 атоми сірки, та/або від 1 до 4 атомів азоту в кільці, та може бути зв'язана з залишком молекули через атом вуглецю або гетероатом. Типові гетероароматичні групи включають фурил, тієніл, піридил, оксазоліл, піроліл, індоліл, хіноліл чи ізохіноліл і тому подібне. Типові замісники включають одну або більше з наступних груп: гідрокарбіл, заміщений гідрокарбіл, кето, гідрокси, захищену гідрокси, ацил, ацилокси, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, галоген, амід, аміно, нітро, ціано, тіол, кеталі, ацеталі, прості ефіри та складні ефіри.

Термін "ацил", який тут вживається окремо або як частина назви іншої групи, означає групу, утворену шляхом видалення гідроксильної групи з групи -COOH органічної карбонової кислоти, наприклад, $RC(O)-$, де R є R^1 , R^1O- , R^1R^2N- або R^1S- , R^1 є гідрокарбілом, гетерозаміщеним гідрокарбілом, або гетероцикло, а R^2 є воднем, гідрокарбілом або заміщеним гідрокарбілом.

Термін "ацилокси", який тут вживається окремо або як частина назви іншої групи, означає ацильну групу, зв'язану, як було описано вище, через кисневий зв'язок ($-O-$), наприклад, $RC(O)O-$, де R є таким, що визначений стосовно з терміном "ацил".

Якщо не вказано інше, описані тут алкоксикарбонілокси-групи включають нижчий вуглеводень, або заміщений вуглеводень, або заміщені вуглеводневі групи.

Якщо не вказано інше, описані тут карбамоілокси-групи є похідними карбамоїнової кислоти, в якій один чи обидва атоми водню аміно-групи є замінені, при потребі, гідрокарбілом, заміщеним гідрокарбілом або гетероцикло.

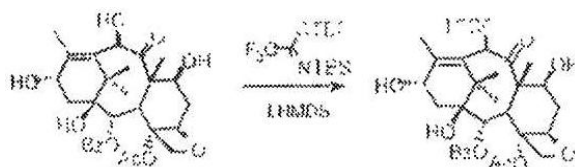
Терміни "гідроксил-захисна група" та "гідрокси-захисна група", які тут вживаються, означають групу, що здатна захистити вільну гідроксильну групу ("захиснений гідроксил"), яка, внаслідок проведення реакції для її захисту, може бути видалена без порушення залишку молекули. Різновиди захисних груп для гідроксильної групи та їх синтез можна знайти в книзі ["Захисні групи в органічному синтезі" ("Protective Groups in Organic Synthesis" by T.W.Greene, John Wiley and Sons, 1981, or Fieser&Fieser)]. Типові гідроксил-захисні групи включають метоксиметил, 1-етоксietил, бензилоксиметил, (бета-триметилсилілетокси)метил, тетрагідропіраніл, 2,2,2-трихлорометоксикарбоніл, трет-бутил(дифеніл)силіл, триалкілсиліл, трихлорометоксикарбоніл та 2,2,2-трихлороетоксиметил.

Як тут вживається, "Ac" означає ацетил, "Bz" означає бензоїл, "Et" означає етил, "Me" означає метил, "Ph" означає феніл, "Pr" означає пропіл, "Bi" означає бутил, "Am" означає аміл, "cpro" означає циклопропіл, "iPr" означає ізопропіл, "tBu" та "t-Bu" означають трет-бутил, "R" означає нижчий алкіл, якщо не вказано інше, "Py" означає піридин або піридил, "TES" означає триетилсиліл, "TMS" означає триметилсиліл, "LAN" означає алюмогідрид літію, "10-DAB" означає 10-деацетилбакатин III, "аміно-захисна група" включає, але не обмежується цим вичерпно, карбама-

ти, наприклад, 2,2,2-трихлорометилкарбамат або третбутилкарбамат, "захиснена гідрокси група" означає -OP, де P є гідрокси-захисна група, "PhCO" означає фенілкарбоніл, "tBuOCO" та "Boc" означають трет-бутоксикарбоніл, "tAmOCO" означає трет-амілоксикарбоніл, "2-FuCO" означає 2-фурилкарбоніл, "2-ThCO" означає 2-тієнілкарбоніл, "2-PyCO" означає 2-піридилкарбоніл, "3-PyCO" означає 3-піридилкарбоніл, "4-PyCO" означає 4-піридилкарбоніл, "C₄H₇CO" означає бутенілкарбоніл, "tC₃H₅CO" означає транс-пропенілкарбоніл, "EtOCO" означає етоксикарбоніл, "ibueCO" означає ізобутенілкарбоніл, "iBuCO" означає ізобутилкарбоніл, "iBuOCO" означає ізобутоксикарбоніл, "iPrOCO" означає ізопропілоксикарбоніл, "nPrOCO" означає n-пропілоксикарбоніл, "nPrCO" означає n-пропілкарбоніл, "ibue" означає ізобутеніл, "THF" означає тетрагідрофуран, "DMAP" означає 4-диметиламіно піридин; "LHMDS" означає літію гексаметилдисилазанід.

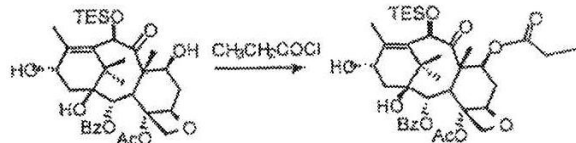
Наступні приклади ілюструють винахід.

Приклад 1

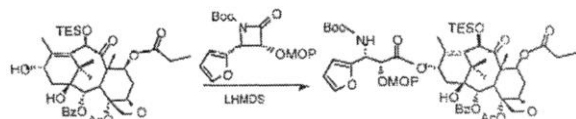


10-Триетилсиліл-10-деацетил бакатин III. До розчину, який містить 1,0г (1,84ммоль) 10-деацетил бакатину III в 50мл THF при температурі -10°C в атмосфері азоту, було додано 0,857мл (2,76ммоль, 1,5ммоль екв.) N,O-(біс)-TES-трифлуороацетаміду протягом 3 хвилин. Після цього додали 0,062мл розчину біс(триметилсиліл)аміду літію (0,055ммоль, 0,03ммоль екв.) в 0,89M THF. Через 10 хвилин додали 0,038мл (0,92ммоль, 0,5ммоль екв.) метанолу, а ще через 5 хвилин додали 4мл (0,055ммоль, 0,03ммоль екв.) оцтової кислоти. Розчин розбавили 300мл етилацетату та двічі промили 100мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Об'єднані водні шари екстрагували з 100мл етилацетату, а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію та зконцентрували під зниженим тиском. До залишку додали 100мл гексану і сухий залишок (1,23г, 101%) зібрали фільтрацією. Рекристалізація сухого залишку шляхом розчинення в киплячому етилацетаті (20мл, 17мг/л) та охолодження до кімнатної температури дали 1,132г (94%) білого порошку. $T_{пл}$ 242°C; $[a]_D^{25}$ -60,4 (с 0,7, CHCl₃); 1H NMR (CHCl₃, 400МГц) δ (p.p.m): 8,10 (2H, d, Jm=7,5Гц, Bzo); 7,60 (1H, t, Jo=7,5Гц, Bzp); 7,47 (2H, t, Jo=7,5Гц, Bzm); 5,64 (1H, d, J3=6,9Гц, H2); 5,26 (1H, s, H10); 4,97 (1H, dd, J6 β =2,2Гц, J6 α =9,9Гц, H5); 4,85 (1H, dd, J14 α =8,9Гц, J6 β =8,9Гц, H13); 4,30 (1H, d, J20 β =8,5Гц, H20 α); 4,23 (1H, ddd, J7OH=4,5Гц, J6 α =6,6Гц, J6 β =11,0Гц, H7); 4,15 (1H, d, J20 α =8,5Гц, H20 β); 4,00 (1H, d, J2=6,9Гц, H3); 2,58 (1H, ddd, J7=6,6Гц, J5=9,9Гц, J6 β =14,5Гц, H6 α); 2,28-2,25 (5H, m, 4Ac, H14 α , H14 β); 2,02 (3H, s, 18Me); 1,97 (1H, d, J7=4,5Гц,

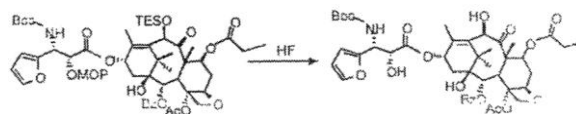
H7OH); 1,78 (1H, ddd, J7=11,0Гц, J5=2,2Гц, J6 α =14,5Гц, H6 β); 1,68 (3H, s, 19Me); 1,56 (1H, s, OH1); 1,32 (1H, d, J13=8,8Гц, OH13); 1,18 (3H, s, 17Me); 1,06 (3H, s, 16Me); 0,98 (9H, t, JCH₂(TES)=7,3Гц, CH₃(TES)); 0,65 (6H, dq, JCH₃(TES)=7,3Гц, CH₂(TES))



10-Триетилсиліл-10-деацетил-7-пропіоніл бакатин III. До розчину, який містить 1,0г (1,517ммоль) 10-триетилсиліл-10-деацетил бакатину III та 37,0г (0,303ммоль) DMAP в 20мл дихлорометану при кімнатній температурі в атмосфері азоту, додали 0,920мл (11,381ммоль) піридину та 0,329мл (3,794ммоль, 2,5моль екв.) хлористого пропіонілу в указаній послідовності. Суміш витримали 6 годин при кімнатній температурі, розвели з 350мл етилацетату та екстрагували з 50мл 10% водного розчину сульфату міді. Органічний шар промили 50-ма мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, 50-ма мл сольового розчину, висушили над сульфатом натрію та зконцентрували під зниженим тиском. Напівфабрикат розчинили в 75мл етилацетату, додали 100мг активованого вугілля (Norit A), суміш профільтрували та зконцентрували під зниженим тиском. Рекристалізація з етилацетат/гексанами (розчинення в 6,5мл киплячого етилацетату з наступним додаванням 25мл гексанів, охолодження до кімнатної температури та витримання протягом 17 годин) дала вихід 787мг (72,5%) білого кристалічного порошку. Повторна рекристалізація (розчинення приблизно 340мг матеріалу в 2мл киплячого етилацетату з наступним додавання 10мл гексанів, охолодження до кімнатної температури та витримання протягом 17 годин) дала вихід 181мг (16,7%) білого кристалічного порошку. Об'єднаний вихід після рекристалізації був 89,2%. T_{пл} 129°C; [a]_D²⁵-47,9 (с 1,0, CHCl₃); NMR ¹H (CHCl₃, 300МГц) δ (ppm.): 8,10 (2H, d, Jm=7,4Гц, Bzo); 7,60 (1H, t, Jm=7,4Гц, Bzp); 7,48 (2H, dd, Jo=7,4Гц, Jp=7,4Гц, Bzm); 5,64 (1H, d, J3=7,4Гц, H2); 5,47 (1H, dd, J6 α =7,4Гц, J6 β =10,1Гц, H7); 5,28 (1H, s, H10); 4,94 (1H, d, J6 α =9,4Гц, H5); 4,80-4,90 (1H, m, H13); 4,31 (1H, d, J20 β =8,1Гц, H20 α); 4,16 (1H, d, J20 α =8,1Гц, H20 β); 4,06 (1H, d, J2=7,4Гц, H3); 2,55 (1H, ddd, J7=7,4Гц, J5=9,4Гц, J6 β =14,8Гц, H6 α); 2,28 (3H, s, 4Ac); 2,23-2,32 (4H, m, 7CH₂, H14 α , H14 β); 2,07 (3H, s, 18Me), 2,02 (1H, d, J13=4,7Гц, OH13); 1,76-1,87 (4H, m, H6 β , 19Me); 1,60 (1H, s, OH1); 1,17 (3H, s, 17Me), 1,09 (3H, t, J7CH₂=7,4Гц, 7CH₃); 1,04 (3H, s, 16Me), 0,96 (9H, t, JCH₂(TES)=8,0Гц, CH₃(TES)); 0,52-0,62 (6H, m, CH₂(TES)).



2'-О-МОР-3'-десфеніл-3'-(2-фурил)-10-триетилсиліл-7-пропіоніл таксотер. До розчину, який містить 493мг (0,690ммоль) 10-триетилсиліл-10-деацетил-7-пропіоніл бакатину III в 4мл безводного THF при температурі -45°C в атмосфері азоту, додали 0,72мл (0,72ммоль) 1М розчину LiHMDS в THF. Через 0,5 години додали розчин 263мг (0,814ммоль) б-Лактаму (висушеного перед тим, як було вказано раніше) в 2мл безводного THF. Суміш нагріли до температури 0°C і через 2 години додали 0,5мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Суміш розвели в 50мл етилацетату та двічі промили 50-ма мл сольового розчину. Органічну фазу висушили над сульфатом натрію та зконцентрували під зниженим тиском до отримання жовтуватого сухого залишку. Сухий залишок рекристалізували шляхом розчинення його при кип'ятінні в 12мл суміші 1:5 етилацетату та гексану з наступним охолодженням до кімнатної температури, що дало вихід 627мг (88%) білого кристалічного порошку. Випарювання маточного розчину дало 96мг матеріалу, який рекристалізували, як вказано вище, в 2мл суміші 1:5 етил ацетату та гексану, що дало додатково 46мг (6%) білого кристалічного порошку. Загальний вихід після рекристалізації був 94%. Випарювання маточного розчину дало 46мг матеріалу, який очистили колоночною хроматографією на силікагелі, що дало додатково 20мг (3%) продукту. T_{пл} 207-209°C; [a]_D²⁵ -30,0 (с 5,0, метанол); ¹H NMR (CHCl₃, 400МГц) δ (ppm.): 8,09-8,11 (m, 2H); 7,58-7,61 (m, 1H); 7,47-7,51 (m, 2H); 7,39 (d, J=0,8Гц, 1H); 6,34 (dd, J=3,2; 1,6Гц, 1H); 6,26 (d, J=3,2Гц); 6,14 (dd, J=8,8; 8,8Гц, 1H); 5,71 (d, J=6,8Гц, 1H); 5,47 (dd, J=10,0; 7,2Гц, 1H); 5,30-5,36 (m, 2H); 5,28 (s, 1H); 4,95 (d, J=7,6Гц, 1H); 4,33 (d, J=8,0Гц, 1H); 4,19 (d, J=8,4Гц, 1H); 4,03 (d, J=6,8Гц, 1H); 2,83 (s, 3H); 2,55 (ddd, J=17,2; 9,6; 7,6Гц, 1H); 2,50 (s, 3H); 2,20-2,40 (m, 2H); 2,28 (q, J=7,6Гц, 2H); 1,95 (s, 3H); 1,84 (ddd, J=14,8; 10,8; 2Гц); 1,80 (s, 3H); 1,67 (s, 1H); 1,39 (s, 9H); 1,32 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,20 (3H); 1,74 (s, 3H); 1,09 (t, J=7,6Гц, 3H), 0,93-0,99 (m, 9H); 0,50-0,65 (m, 6H).



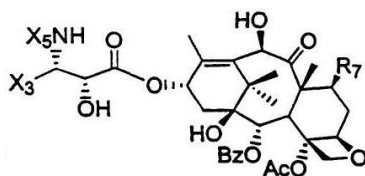
3'-Десфеніл-3'-(2-фурил)-7-пропіоніл таксотер. (1393) До розчину, який містить 206мг (0,199ммоль) 2'-О-МОР-3'-десфеніл-3'-(2-фурил)-10-триетилсиліл-7-пропіоніл таксотеру в 1,7мл піридину та 5,4мл ацетонітрилу при 0°C, додали 0,80мл (2,0ммоль) водного розчину, що містить 49% THF. Суміш витримали в нагрітому до кімнатної температури стані протягом 14 годин, після чого розбавили 20-ма мл етилацетату та тричі промили 2мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, а потім 8мл сольового розчину. Органічну фазу висушили над сульфатом натрію та зконцентрували під зниженим тиском, що дало 170мг (100%) білого порошку. Напівфабрикат кристалізували в 2мл розчину (CH₂Cl₂:гексан=1:1,7) з виходом 155мг (90,5%) білих кристалів. Концентрування маточного розчину під зниженим тиском

дало 15мг матеріалу, який рекристалізували з використанням 0,2мл суміші 1:1,7 хлористого метилетилену та гексану, що дало додатково 11мг (7,5%) білих кристалів. Загальний вихід після рекристалізації був 98%. $T_{пл}=150-152^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} -27,0$ (с 5,0, метанол); Анал. розраховано для $\text{C}_{44}\text{H}_{55}\text{NO}_{16} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 61,18; Н, 6,48. Виявлено: С, 61,40; Н, 6,65. $^1\text{H NMR}$ (CHCl_3 , 500МГц) δ (ppm): 8,11 (d, $J=7,5\text{Гц}$, 2H); 7,61 (dd, $J=7,5$; 7,5Гц, 1H); 7,50 (dd, $J=8,0$; 7,5Гц, 2H); 7,41 (d, $J=1,0\text{Гц}$, 1H); 6,38 (dd, $J=3,0$; 2,0Гц, 1H); 6,33 (d, $J=3,5\text{Гц}$); 6,22 (dd, $J=9,5$; 9,5Гц, 1H); 5,69 (d, $J=7,0\text{Гц}$, 1H); 5,49 (dd, $J=11,0$; 7,5Гц, 1H); 5,35 (d, $J=9,5\text{Гц}$, 1H); 5,33 (d, $J=1,5\text{Гц}$, 1H); 5,25 (d, $J=9,5\text{Гц}$, 1H); 4,94 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 1H); 4,71 (dd, $J=5,5$; 2,0Гц, 1H); 4,33 (d,

$J=8,5\text{Гц}$, 1H); 4,21(d, $J=8,5\text{Гц}$, 1H); 4,01 (d, $J=6,5\text{Гц}$, 1H); 3,97 (d, $J=1,5\text{Гц}$, 1H); 3,30 (d, $J=5,5\text{Гц}$, 1H); 2,54 (add, $J=16,5$; 9,5; 7,0Гц, 1H); 2,41 (s, 3H); 2,37 (dd, $J=15,0$; 9,0Гц, 1H); 2,30 (dd, $J=17,5$; 9,5Гц, 1H); 2,25 (q, $J=7,5\text{Гц}$, 2H); 1,96 (s, 3H); 1,93 (ddd, $J=14,5$; 11,0; 2,5Гц); 1,85 (s, 3H); 1,64 (s, 1H); 1,36 (s, 9H); 1,23 (s, 3H); 1,10 (t, $J=7,5\text{Гц}$, 3H).

Приклад 2

Процедури, описані в Прикладі 1, були повторені, але β -лактама Прикладу 1 було заміщено іншими відповідно захищеними β -лактамами, щоб приготувати серію сполук, які мають структурну формулу (13) та комбінації замісників, що наведені в наступній таблиці.



(13)

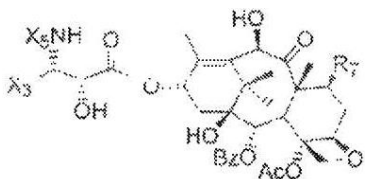
Сполука	X_5	X_3	R_7
1351	tBuOCO-	ibue	EtCOO-
1364	tBuOCO-	2-піридил	EtCOO-
1372	tBuOCO-	3-піридил	EtCOO-
1386	tBuOCO-	4-піридил	EtCOO-
1393	tBuOCO-	2-фурил	EtCOO-
1401	tBuOCO-	3-фурил	EtCOO-
1418	tBuOCO-	2-тієніл	EtCOO-
1424	tBuOCO-	3-тієніл	EtCOO-
1434	tBuOCO-	ізопропіл	EtCOO-
1447	tBuOCO-	циклобутил	EtCOO-
1458	tBuOCO-	феніл	EtCOO-
3069	2FuCO-	2-тієніл	EtCOO-
3082	lPrOCO-	2-тієніл	EtCOO-
3171	nPrCO-	2-фурил	EtCOO-
3196	iBuOCO-	2-фурил	EtCOO-
3232	iBuOCO-	2-тієніл	EtCOO-
3327	nPrCO-	2-тієніл	EtCOO-
3388	PhCO-	3-тієніл	EtCOO-
3444	lPrOCO-	2-фурил	EtCOO-
3479	2-ThCO-	2-тієніл	EtCOO-
3555	$\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}$ -	2-тієніл	EtCOO-
3560	$\text{tC}_3\text{H}_5\text{CO}$ -	2-тієніл	EtCOO-
3611	EtOCO-	2-фурил	EtCOO-
3629	2-FuCO-	2-фурил	EtCOO-
3632	2-ThCO-	2-фурил	EtCOO-
3708	$\text{tC}_3\text{H}_5\text{CO}$ -	2-фурил	EtCOO-
3713	$\text{C}_4\text{H}_7\text{CO}$ -	2-фурил	EtCOO-
4017	PhCO-	2-фурил	EtCOO-
4044	EtOCO-	2-тієніл	EtCOO-
4106	3-PyCO-	2-тієніл	EtCOO-
4135	iPrOCO-	2-тієніл	PrCOO-
4175	PhCO-	2-тієніл	PrCOO-
4219	2-FuCO-	2-тієніл	PrCOO-
4256	tBuOCO-	2-тієніл	PrCOO-
4283	ibueCO-	2-тієніл	PrCOO-
4290	iBuOCO-	2-тієніл	PrCOO-
4312	ibueCO-	2-тієніл	EtCOO-
4388	2-ThCO-	2-тієніл	PrCOO-

4394	tBuOCO-	3-фурил	PrCOO-
4406	tBuOCO-	ізобутеніл	PrCOO-
4446	tBuOCO-	3-тієніл	PrCOO-
4499	tBuOCO-	2-фурил	PrCOO-
4544	iBuOCO-	3-тієніл	EtCOO-
4600	iBuOCO-	3-тієніл	PrCOO-
4616	iBuOCO-	2-фурил	PrCOO-
4737	tC ₃ H ₅ CO-	2-фурил	PrCOO-
4757	tC ₃ H ₅ CO-	2-тієніл	PrCOO-
6171	ibueOCO-	2-фурил	EtCOO-
6131	ibueOCO-	2-фурил	iBuCOO-
5989	ibueOCO-	2-фурил	iPrCOO-
6141	ibueOCO-	2-фурил	nBuCOO-
6181	ibueOCO-	2-фурил	nPrCOO-
6040	ibuOCO-	2-фурил	ibueCOO-
6121	iPrCO-	2-фурил	iPrCOO-
6424	tAmOCO-	2-фурил	EtCOO-
6212	tAmOCO-	2-фурил	EtCOO-
6282	tAmOCO-	2-фурил	iBuCOO-
6252	tAmOCO-	2-фурил	lPrOCO-
6343	tAmOCO-	2-фурил	nBuCOO-
6272	tAmOCO-	2-фурил	nPrCOO-
6202	tC ₃ H ₅ CO-	2-фурил	iPrCOO-
4454	2-ThCO-	2-тієніл	nPrCOO-
4414	PhCO-	2-тієніл	nPrCOO-
6333	tBuOCO-	2-тієніл	iPrCOO-
6686	tBuOCO-	2-тієніл	tC ₃ H ₅ COO-
6363	tBuOCO-	2-тіазол	EtCOO-
4787	iBuOCO-	3-фурил	EtCOO-
4828	iBuOCO-	3-фурил	nPrCOO-
4898	tC ₃ H ₅ CO-	3-фурил	EtCOO-
4939	tC ₃ H ₅ CO-	3-фурил	nPrCOO-
5020	tC ₃ H ₅ CO-	3-тієніл	EtCOO-
5030	tC ₃ H ₅ CO-	3-тієніл	nPrCOO-
5191	iBuOCO-	cpro	EtCOO-
5202	iBuOCO-	cpro	nPrCOO-
5070	tBuOCO-	cpro	EtCOO-
5080	tBuOCO-	cpro	nPrCOO-
5121	iBuOCO-	ibue	EtCOO-
5131	iBuOCO-	ibue	nPrCOO-

Приклад 3

Способами, що описані в Прикладі 1 та будь-де в цьому описі, можуть бути приготовані наступні специфічні таксани, що мають структурну формулу 14, де R₇ є таким, як це раніше визначено, включно і таким, де R₇ є R_{7a}OCO-, а R_{7a} є (i) заміщений чи незаміщений C₂ до C₈ алкіл (лінійний, розгалужений або циклічний), такий як метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, чи гексил, (ii) заміщений чи незаміщений C₂ до C₈ алкеніл (лінійний, розгалужений або циклічний), такий як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, чи гексеніл; (iii) замі-

щений чи незаміщений C₂ до C₈ алкініл (лінійний або розгалужений), такий як етиніл, пропиніл, бутиніл, пентиніл, чи гексиніл; (iv) заміщений чи незаміщений феніл; або (v) заміщена чи незаміщена гетероароматична група, така як фурил, тієніл чи піридил. Замісниками можуть гідрокарбіл або будь-який із замісників, що містять гетероатом, які вибрані з групи, що включає гетероцикло, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, гідрокси, захищену гідрокси, кето, ацилокси, нітро, аміно, амід, тіол, кеталь, ацеталь, слабоефірні та прості ефірні групи, але не фосфорорвмісні групи.



X ₅	X ₃	R ₇
----------------	----------------	----------------

tBuOCO-	2-фурил	R _a COO-
tBuOCO-	3-фурил	R _a COO-
tBuOCO-	2-тієніл	R _a COO-
tBuOCO-	3-тієніл	R _a COO-
tBuOCO-	2-піридил	R _a COO-
tBuOCO-	3-піридил	R _a COO-
tBuOCO-	4-піридил	R _a COO-
tBuOCO-	ізобутеніл	R _a COO-

tBuOCO-	ізопропіл	R _a COO-
tBuOCO-	циклопропіл	R _a COO-
tBuOCO-	циклобутил	R _a COO-
tBuOCO-	циклопентил	R _a COO-
tBuOCO-	феніл	R _a COO-
бензоіл	2-фурил	R _a COO-
бензоіл	3-фурил	R _a COO-
бензоіл	2-тієніл	R _a COO-
бензоіл	3-тієніл	R _a COO-
бензоіл	2-піридил	R _a COO-
бензоіл	3-піридил	R _a COO-
бензоіл	4-піридил	R _a COO-
бензоіл	ізобутеніл	R _a COO-
бензоіл	ізопропіл	R _a COO-
бензоіл	циклопропіл	R _a COO-
бензоіл	циклобутил	R _a COO-
бензоіл	циклопентил	R _a COO-
бензоіл	феніл	R _a COO-
2-FuCO-	2-фурил	R _a COO-
2-FuCO-	3-фурил	R _a COO-
2-FuCO-	2-тієніл	R _a COO-
2-FuCO-	3-тієніл	R _a COO-
2-FuCO-	2-піридил	R _a COO-
2-FuCO-	3-піридил	R _a COO-
2-FuCO-	4-піридил	R _a COO-
2-FuCO-	ізобутеніл	R _a COO-
2-FuCO-	ізопропіл	R _a COO-
2-FuCO-	циклопропіл	R _a COO-
2-FuCO-	циклобутил	R _a COO-
2-FuCO-	циклопентил	R _a COO-
2-FuCO-	феніл	R _a COO-
2-ThCO-	2-фурил	R _a COO-
2-ThCO-	3-фурил	R _a COO-
2-ThCO-	2-тієніл	R _a COO-
2-ThCO-	3-тієніл	R _a COO-
-ThCO-	2-піридил	R _a COO-
2-ThCO-	3-піридил	R _a COO-
2-ThCO-	4-піридил	R _a COO-
2-ThCO-	ізобутеніл	R _a COO-
2-ThCO-	ізопропіл	R _a COO-
2-ThCO-	циклопропіл	R _a COO-
2-ThCO-	циклобутил	R _a COO-
2-ThCO-	циклопентил	R _a COO-
2-ThCO-	феніл	R _a COO-
2-PyCO-	2-фурил	R _a COO-
2-PyCO-	3-фурил	R _a COO-
2-PyCO-	2-тієніл	R _a COO-
2-PyCO-	3-тієніл	R _a COO-
2-PyCO-	2-піридил	R _a COO-
2-PyCO-	3-піридил	R _a COO-
2-PyCO-	4-піридил	R _a COO-
2-PyCO-	ізобутеніл	R _a COO-
2-PyCO-	ізопропіл	R _a COO-
2-PyCO-	циклопропіл	R _a COO-
2-PyCO-	циклобутил	R _a COO-
2-PyCO-	циклопентил	R _a COO-
2-PyCO-	феніл	R _a COO-
3-PyCO-	2-фурил	R _a COO-
3-PyCO-	3-фурил	R _a COO-
3-PyCO-	2-тієніл	R _a COO-
3-PyCO-	3-тієніл	R _a COO-

3-PyCO-	2-піридил	R _a COO-
3-PyCO-	3-піридил	R _a COO-
3-PyCO-	4-піридил	R _a COO-
3-PyCO-	ізобутеніл	R _a COO-
3-PyCO-	ізопропіл	R _a COO-
3-PyCO-	циклопропіл	R _a COO-
3-PyCO-	циклобутил	R _a COO-
3-PyCO-	циклопентил	R _a COO-
3-PyCO-	феніл	R _a COO-
4-PyCO-	2-фурил	R _a COO-
4-PyCO-	3-фурил	R _a COO-
4-PyCO-	2-тієніл	R _a COO-
4-PyCO-	3-тієніл	R _a COO-
4-PyCO-	2-піридил	R _a COO-
4-PyCO-	3-піридил	R _a COO-
4-PyCO-	4-піридил	R _a COO-
4-PyCO-	ізобутеніл	R _a COO-
4-PyCO-	ізопропіл	R _a COO-
4-PyCO-	циклопропіл	R _a COO-
4-PyCO-	циклобутил	R _a COO-
4-PyCO-	циклопентил	R _a COO-
4-PyCO-	феніл	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-фурил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	3-фурил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-тієніл	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	3-тієніл	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-піридил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	3-піридил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	4-піридил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	ізобутеніл	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	ізопропіл	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	циклопропіл	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	циклобутил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	циклопентил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	феніл	R _a COO-
EtOCO-	2-фурил	R _a COO-
EtOCO-	3-фурил	R _a COO-
EtOCO-	2-тієніл	R _a COO-
EtOCO-	3-тієніл	R _a COO-
EtOCO-	2-піридил	R _a COO-
EtOCO-	3-піридил	R _a COO-
EtOCO-	4-піридил	R _a COO-
EtOCO-	ізобутеніл	R _a COO-
EtOCO-	ізопропіл	R _a COO-
EtOCO-	циклопропіл	R _a COO-
EtOCO-	циклобутил	R _a COO-
EtOCO-	циклопентил	R _a COO-
EtOCO-	феніл	R _a COO-
ibueCO-	2-фурил	R _a COO-
ibueCO-	3-фурил	R _a COO-
ibueCO-	2-тієніл	R _a COO-
ibueCO-	3-тієніл	R _a COO-
ibueCO-	2-піридил	R _a COO-
ibueCO-	3-піридил	R _a COO-
ibueCO-	4-піридил	R _a COO-
ibueCO-	ізобутеніл	R _a COO-
ibueCO-	ізопропіл	R _a COO-
ibueCO-	циклопропіл	R _a COO-
ibueCO-	циклобутил	R _a COO-
ibueCO-	циклопентил	R _a COO-
ibueCO-	феніл	R _a COO-

iBuCO-	2-фурил	R _a COO-
iBuCO-	3-фурил	R _a COO-
iBuCO-	2-тієніл	R _a COO-
iBuCO-	3-тієніл	R _a COO-
iBuCO-	2-піридил	R _a COO-
iBuCO-	3-піридил	R _a COO-
iBuCO-	4-піридил	R _a COO-
iBuCO-	ізобутеніл	R _a COO-
iBuCO-	ізопропіл	R _a COO-
iBuCO-	циклопропіл	R _a COO-
iBuCO-	циклобутил	R _a COO-
iBuCO-	циклопентил	R _a COO-
iBuCO-	феніл	R _a COO-
iBuOCO-	2-фурил	R _a COO-
iBuOCO-	3-фурил	R _a COO-
iBuOCO-	2-тієніл	R _a COO-
iBuOCO-	3-тієніл	R _a COO-
iBuOCO-	2-піридил	R _a COO-
iBuOCO-	3-піридил	R _a COO-
iBuOCO-	4-піридил	R _a COO-
iBuOCO-	ізобутеніл	R _a COO-
iBuOCO-	ізопропіл	R _a COO-
iBuOCO-	циклопропіл	R _a COO-
iBuOCO-	циклобутил	R _a COO-
iBuOCO-	циклопентил	R _a COO-
iBuOCO-	феніл	R _a COO-
iPrOCO-	2-фурил	R _a COO-
iPrOCO-	3-фурил	R _a COO-
iPrOCO-	2-тієніл	R _a COO-
iPrOCO-	3-тієніл	R _a COO-
iPrOCO-	2-піридил	R _a COO-
iPrOCO-	3-піридил	R _a COO-
iPrOCO-	4-піридил	R _a COO-
iPrOCO-	ізобутеніл	R _a COO-
iPrOCO-	ізопропіл	R _a COO-
iPrOCO-	циклопропіл	R _a COO-
iPrOCO-	циклобутил	R _a COO-
iPrOCO-	циклопентил	R _a COO-
iPrOCO-	феніл	R _a COO-
nPrOCO-	2-фурил	R _a COO-
nPrOCO-	3-фурил	R _a COO-
nPrOCO-	2-тієніл	R _a COO-
nPrOCO-	3-тієніл	R _a COO-
nPrOCO-	2-піридил	R _a COO-
nPrOCO-	3-піридил	R _a COO-
nPrOCO-	4-піридил	R _a COO-
nPrOCO-	ізобутеніл	R _a COO-
nPrOCO-	ізопропіл	R _a COO-
nPrOCO-	циклопропіл	R _a COO-
nPrOCO-	циклобутил	R _a COO-
nPrOCO-	циклопентил	R _a COO-
nPrOCO-	феніл	R _a COO-
nPrCO-	2-фурил	R _a COO-
nPrCO-	3-фурил	R _a COO-
nPrCO-	2-тієніл	R _a COO-
nPrCO-	3-тієніл	R _a COO-
nPrCO-	2-піридил	R _a COO-
nPrCO-	3-піридил	R _a COO-
nPrCO-	4-піридил	R _a COO-
nPrCO-	ізобутеніл	R _a COO-
nPrCO-	ізопропіл	R _a COO-

nPrCO-	циклопропіл	R _a COO-
nPrCO-	циклобутил	R _a COO-
nPrCO-	циклопентил	R _a COO-
nPrCO-	феніл	R _a COO-
tBuOCO-	циклопентил	EtCOO-
бензоїл	3-фурил	EtCOO-
бензоїл	2-тієніл	EtCOO-
бензоїл	2-піридил	EtCOO-
бензоїл	3-піридил	EtCOO-
бензоїл	4-піридил	EtCOO-
бензоїл	ізобутеніл	EtCOO-
бензоїл	ізопропіл	EtCOO-
бензоїл	циклопропіл	EtCOO-
бензоїл	циклобутил	EtCOO-
бензоїл	циклопентил	EtCOO-
бензоїл	феніл	EtCOO-
2-FuCO-	3-фурил	EtCOO-
2-FuCO-	3-тієніл	EtCOO-
2-FuCO-	2-піридил	EtCOO-
2-FuCO-	3-піридил	EtCOO-
2-FuCO-	4-піридил	EtCOO-
2-FuCO-	ізобутеніл	EtCOO-
2-FuCO-	ізопропіл	EtCOO-
2-FuCO-	циклопропіл	EtCOO-
2-FuCO-	циклобутил	EtCOO-
2-FuCO-	циклопентил	EtCOO-
2-FuCO-	феніл	EtCOO-
2-ThCO-	3-фурил	EtCOO-
2-ThCO-	3-тієніл	EtCOO-
2-ThCO-	2-піридил	EtCOO-
2-ThCO-	3-піридил	EtCOO-
2-ThCO-	4-піридил	EtCOO-
2-ThCO-	ізобутеніл	EtCOO-
2-ThCO-	ізопропіл	EtCOO-
2-ThCO-	циклопропіл	EtCOO-
2-ThCO-	циклобутил	EtCOO-
2-ThCO-	циклопентил	EtCOO-
2-ThCO-	феніл	EtCOO-
2-PyCO-	2-фурил	EtCOO-
2-PyCO-	3-фурил	EtCOO-
2-PyCO-	2-тієніл	EtCOO-
2-PyCO-	3-тієніл	EtCOO-
2-PyCO-	2-піридил	EtCOO-
2-PyCO-	3-піридил	EtCOO-
2-PyCO-	4-піридил	EtCOO-
2-PyCO-	ізобутеніл	EtCOO-
2-PyCO-	ізопропіл	EtCOO-
2-PyCO-	циклопропіл	EtCOO-
2-PyCO-	циклобутил	EtCOO-
2-PyCO-	циклопентил	EtCOO-
2-PyCO-	феніл	EtCOO-
3-PyCO-	2-фурил	EtCOO-
3-PyCO-	3-фурил	EtCOO-
3-PyCO-	3-тієніл	EtCOO-
3-PyCO-	2-піридил	EtCOO-
3-PyCO-	3-піридил	EtCOO-
3-PyCO-	4-піридил	EtCOO-
3-PyCO-	ізобутеніл	EtCOO-
3-PyCO-	ізопропіл	EtCOO-
3-PyCO-	циклопропіл	EtCOO-
3-PyCO-	циклобутил	EtCOO-

3-PyCO-	циклопентил	EtCOO-
3-PyCO-	феніл	EtCOO-
4-PyCO-	2-фурил	EtCOO-
4-PyCO-	3-фурил	EtCOO-
4-PyCO-	2-тієніл	EtCOO-
4-PyCO-	3-тієніл	EtCOO-
4-PyCO-	2-піридил	EtCOO-
4-PyCO-	3-піридил	EtCOO-
4-PyCO-	4-піридил	EtCOO-
4-PyCO-	ізобутеніл	EtCOO-
4-PyCO-	ізопропіл	EtCOO-
4-PyCO-	циклопропіл	EtCOO-
4-PyCO-	циклобутил	EtCOO-
4-PyCO-	циклопентил	EtCOO-
4-PyCO-	феніл	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-фурил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-тієніл	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	2-піридил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-піридил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	4-піридил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	ізобутеніл	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	ізопропіл	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	циклопропіл	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	циклобутил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	циклопентил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	феніл	EtCOO-
EtOCO-	3-фурил	EtCOO-
EtOCO-	3-тієніл	EtCOO-
EtOCO-	2-піридил	EtCOO-
EtOCO-	3-піридил	EtCOO-
EtOCO-	4-піридил	EtCOO-
EtOCO-	ізобутеніл	EtCOO-
EtOCO-	ізопропіл	EtCOO-
EtOCO-	циклопропіл	EtCOO-
EtOCO-	циклобутил	EtCOO-
EtOCO-	циклопентил	EtCOO-
EtOCO-	феніл	EtCOO-
ibueCO-	2-фурил	EtCOO-
ibueCO-	3-фурил	EtCOO-
ibueCO-	2-тієніл	EtCOO-
ibueCO-	3-тієніл	EtCOO-
ibueCO-	2-піридил	EtCOO-
ibueCO-	3-піридил	EtCOO-
ibueCO-	4-піридил	EtCOO-
ibueCO-	ізобутеніл	EtCOO-
ibueCO-	ізопропіл	EtCOO-
ibueCO-	циклопропіл	EtCOO-
ibueCO-	циклобутил	EtCOO-
ibueCO-	циклопентил	EtCOO-
ibueCO-	феніл	EtCOO-
iBuCO-	2-фурил	EtCOO-
iBuCO-	3-фурил	EtCOO-
iBuCO-	2-тієніл	EtCOO-
iBuCO-	3-тієніл	EtCOO-
iBuCO-	2-піридил	EtCOO-
iBuCO-	3-піридил	EtCOO-
iBuCO-	4-піридил	EtCOO-
iBuCO-	ізобутеніл	EtCOO-
iBuCO-	ізопропіл	EtCOO-
iBuCO-	циклопропіл	EtCOO-
iBuCO-	циклобутил	EtCOO-

iBuCO-	циклопентил	EtCOO-
iBuCO-	феніл	EtCOO-
iBuOCO-	2-піридил	EtCOO-
iBuOCO-	3-піридил	EtCOO-
iBuOCO-	4-піридил	EtCOO-
iBuOCO-	ізобутеніл	EtCOO-
iBuOCO-	ізопропіл	EtCOO-
iBuOCO-	циклопропіл	EtCOO-
iBuOCO-	циклобутил	EtCOO-
iBuOCO-	циклопентил	EtCOO-
iBuOCO-	феніл	EtCOO-
iPrOCO-	3-фурил	EtCOO-
iPrOCO-	3-тієніл	EtCOO-
iPrOCO-	2-піридил	EtCOO-
iPrOCO-	3-піридил	EtCOO-
iPrOCO-	4-піридил	EtCOO-
iPrOCO-	ізобутеніл	EtCOO-
iPrOCO-	ізопропіл	EtCOO-
iPrOCO-	циклопропіл	EtCOO-
iPrOCO-	циклобутил	EtCOO-
iPrOCO-	циклопентил	EtCOO-
iPrOCO-	феніл	EtCOO-
nPrOCO-	2-фурил	EtCOO-
nPrOCO-	3-фурил	EtCOO-
nPrOCO-	2-тієніл	EtCOO-
nPrOCO-	3-тієніл	EtCOO-
nPrOCO-	2-піридил	EtCOO-
nPrOCO-	3-піридил	EtCOO-
nPrOCO-	4-піридил	EtCOO-
nPrOCO-	ізобутеніл	EtCOO-
nPrOCO-	ізопропіл	EtCOO-
nPrOCO-	циклопропіл	EtCOO-
nPrOCO-	циклобутил	EtCOO-
nPrOCO-	циклопентил	EtCOO-
nPrOCO-	феніл	EtCOO-
nPrCO-	3-фурил	EtCOO-
nPrCO-	3-тієніл	EtCOO-
nPrCO-	2-піридил	EtCOO-
nPrCO-	3-піридил	EtCOO-
nPrCO-	4-піридил	EtCOO-
nPrCO-	ізобутеніл	EtCOO-
nPrCO-	ізопропіл	EtCOO-
nPrCO-	циклопропіл	EtCOO-
nPrCO-	циклобутил	EtCOO-
nPrCO-	циклопентил	EtCOO-
nPrCO-	феніл	EtCOO-

Приклад 4

Способами, що описані в Прикладі 1 та будь-де в цьому описі, можуть бути приготовані наступні специфічні таксани, що мають структурну формулу 15, де в кожній із серій (тобто кожна з серій від "А" до "К") R₁₀ є гідрокси, а R₇ є таким, як раніше визначено, в тому числі R₇ є R_{7a}OCO-, а R_{7a} є (i) заміщений чи незаміщений, переважно незаміщений, C₂ до C₈ алкіл (лінійний, розгалужений чи циклічний), такий як етил, пропіл, бутил, пентил, чи гексил; (ii) заміщений чи незаміщений, переважно незаміщений, C₂ до C₈ алкеніл (лінійний, розгалужений чи циклічний), такий як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, чи гексеніл; (iii) заміщений чи незаміщений, переважно незаміщений, C₂ до C₈ алкініл (лінійний чи розгалужений), такий як етиніл,

пропиніл, бутиніл, пентиніл, чи гексиніл; (iv) заміщений чи незаміщений, переважно незаміщений, феніл; або (v) заміщена чи незаміщена, переважно незаміщена, гетероароматична група, така як фурил, тієніл, чи піридил.

В сполуках серій "А", якщо не вказано інше, X_{10} є таким, як раніше визначено. Краще, якщо гетероцикло є заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, чи піридил, X_{10} є заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл (наприклад, трет-бутил), а R_7 та R_{10} кожен мають бета стереохімічну конфігурацію.

В сполуках серій "В", якщо не вказано інше, X_{10} та R_{2a} є такими, як раніше визначено. Краще, якщо гетероцикло є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, чи піридил, X_{10} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл (наприклад, трет-бутил), R_{2a} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл, а R_7 та R_{10} кожен мають бета стереохімічну конфігурацію.

В сполуках серій "С", якщо не вказано інше, X_{10} та R_{9a} є такими, як раніше визначено. Краще, якщо гетероцикло є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, чи піридил, X_{10} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл (наприклад, трет-бутил), R_{9a} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл, а R_7 , R_9 та R_{10} кожен мають бета стереохімічну конфігурацію.

В сполуках серій "D" та "Е", якщо не вказано інше, X_{10} та є таким, як раніше визначено. Краще, якщо гетероцикло є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, чи піридил, X_{10} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл (наприклад, трет-бутил), а R_7 , R_9 (тільки серії "D") та R_{10} кожен мають бета стереохімічну конфігурацію.

В сполуках серій "F", якщо не вказано інше, X_{10} , R_{2a} та R_{9a} є такими, як раніше визначено. Краще, якщо гетероцикло є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, чи піридил, X_{10} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл чи нижчий алкіл (наприклад, трет-бутил), R_{2a} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл, а R_7 , R_9 та R_{10} кожен мають бета стереохімічну конфігурацію.

В сполуках серій "G", якщо не вказано інше, X_{10} та R_{2a} є такими, як раніше визначено. Краще, якщо гетероцикло є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, чи піридил, X_{10} є переважно

заміщений чи незаміщений фурил, тієніл піридил, феніл, чи нижчий алкіл (наприклад, трет-бутил), R_{2a} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл, а R_7 , R_9 та R_{10} кожен мають бета стереохімічну конфігурацію.

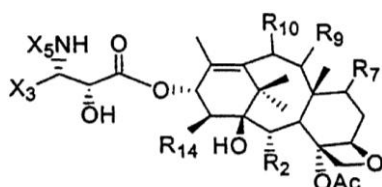
В сполуках серій "H", якщо не вказано інше, X_{10} є таким, як раніше визначено. Краще, якщо гетероцикло є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, чи піридил, X_{10} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл (наприклад, трет-бутил), R_{2a} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл, а R_7 та R_{10} кожен мають бета стереохімічну конфігурацію.

В сполуках серій "I", якщо не вказано інше, X_{10} та R_{2a} є такими, як раніше визначено. Краще, якщо гетероцикло є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, чи піридил, X_{10} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл (наприклад, трет-бутил), R_{2a} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл, а R_7 та R_{10} кожен мають бета стереохімічну конфігурацію.

В сполуках серій "J", якщо не вказано інше, X_{10} та R_{2a} є такими, як раніше визначено. Краще, якщо гетероцикло є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, чи піридил, X_{10} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл (наприклад, трет-бутил), R_{2a} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл, а R_7 , R_9 та R_{10} кожен мають бета стереохімічну конфігурацію.

В сполуках серій "K", якщо не вказано інше, X_{10} , R_{2a} та R_{9a} є такими, як раніше визначено. Краще, якщо гетероцикло є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, чи піридил, X_{10} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл (наприклад, трет-бутил), R_{2a} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл, а R_7 , R_9 та R_{10} кожен мають бета стереохімічну конфігурацію.

Будь-якими замісниками кожного з X_3 , X_5 , R_2 , R_7 та R_9 можуть бути гідрокарбіл або будь-які замісники, що містять гетероатом, вибрані з групи, яка включає гетероцикло, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, гідрокси, захищену гідрокси, кето, ацилокси, нітро, аміно, амід, тіол, кеталь, ацеталь, прості ефірні та складноєфірні групи, але не фосфоровмісні групи.



(15)

Серії	X_5	X_3	R_7	R_2	R_9	R_{14}
A1	-COOX ₁₀	гетероцикло	$R_{7a}COO-$	C_6H_5COO-	O	H
A2	-COX ₁₀	гетероцикло	$R_{7a}COO-$	C_6H_5COO-	O	H

[illegible]

[illegible]

K5	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{7a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K6	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{7a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K7	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{7a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K8	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{7a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K9	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{7a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K10	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{7a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K11	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{7a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K12	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{7a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH

Приклад 5

Цитотоксичний тест формування колонії клітин пробірним аналізом in Vitro

Чотириста клітин лінії НСТ 116 помістили в 60-ти міліметрові чашки Петрі з 2,7мл живильного середовища (модифіковане середовище МакКоя 5а, що містить 10% ембріональної сироватки теляти та 100одиниць/мл пеніциліну і 100г/мл стрептоміцину). Клітини інкубували в CO₂ інкубаторі при температурі 37°C протягом 5 годин для прикріплення до дна чашок Петрі. Сполуки, визначені в Прикладі 2, були свіжоприготовлені в середовищі з десятикратною остаточною концентрацією, після чого 0,3мл розчину цього матеріалу добавили до

2,7мл середовища в чашці. Клітини з тим інкубували разом з ліками протягом 72 годин при температурі 37°C. Наприкінці інкубації середовище, що містить ліки, декантували, чашки промили 4мл збалансованого сольового розчину Хенкса (HBSS), додали 5мл свіжого середовища та повернули чашки до інкубатора для формування колоній. Через 7 днів перелічили колонії клітин за допомогою лічильника колоній. Вирахували виживання клітин та встановили значення ІД50 (концентрація ліків, яка призводить до 50%-го інгібування утворення колоній) для кожної сполуки, що тестувалась.

Сполука	IN VITRO ІД50 (нм) НСТ116
таксол	2,1
доцетаксел	0,6
1351	<1
1364	<10
1372	26,1
1386	<1
1393	<1
1401	<1
1418	<1
1424	<1
1434	<10
1447	<10
1458	<10
3069	<1
3082	<1
3171	<1
3196	<10
3232	<1
3327	<10
3388	<10
3444	<1
3479	<1
3555	<10
3560	<1
3611	<1
3629	<1
3632	<1
3708	<1
3713	<10
4017	<10
4044	<1
4106	<10
4135	<1
4175	<10
4219	29,0
4256	<1
4283	<1

4290	<10
4312	<1
4388	<1
4394	<1
4406	<1
4446	<1
4499	<1
4544	<10
4600	<10
4616	<1
4737	<1
4757	<1
6171	<10
6131	<1
5989	<10
6141	<1
6181	<1
6040	<10
6121	<10
6424	21,7
6212	<1
6282	<10
6252	<1
6343	<10
6272	<1
6202	<1
4454	<1
4414	<1
6333	<1
6686	<1
6363	<10
4787	<10
4828	<10
4898	<1
4939	<1
5020	<1
5030	<1
5191	<10

5202	<10
5070	<10
5080	<1
5121	21,1
5131	<10

Приклад 6

Приготування мікстур для перорального застосування

Мікстура 1: Протипухлинну сполуку 1393 розчинили в етанолі у форму розчину, що містить 140мг сполуки на 1мл розчину. До розчину додали при помішуванні таку ж кількість розчину Кремофор EL (Cremophor® EL), щоб отримати розчин, який містить 70мг сполуки 1393 на 1мл розчину. Цей розчин розбавили, використовуючи 9 масових часток сольового розчину, до форми фармацевтично прийнятної для застосування пацієнтом мікстури.

Мікстура 2: Протипухлинну сполуку 1458 розчинили в етанолі у форму розчину, що містить 310мг сполуки на 1мл розчину. До розчину додали при помішуванні таку ж кількість розчину Кремофор EL (Cremophor® EL), щоб отримати розчин, який містить 155мг сполуки 1458 на 1мл розчину. Цей розчин розбавили, використовуючи 9 масових часток сольового розчину, до форми фармацевтично прийнятної для застосування пацієнтом мікстури.

Мікстура 3: Протипухлинну сполуку 1351 розчинили в етанолі у форму розчину, що містить 145мг сполуки на 1мл розчину. До розчину додали при помішуванні таку ж кількість розчину Кремофор EL (Cremophor® EL), щоб отримати розчин, який містить 72,5мг сполуки 1351 на 1мл розчину. Цей розчин розбавили, використовуючи 9 масових часток сольового розчину, до форми фармацевтично прийнятної для застосування пацієнтом мікстури.

Мікстура 4: Протипухлинну сполуку 4017 розчинили в етанолі у форму розчину, що містить 214мг сполуки на 1мл розчину. До розчину додали при помішуванні таку ж кількість розчину Кремофор EL (Cremophor® EL), щоб отримати розчин, який містить 107мг сполуки 4017 на 1мл розчину. Цей розчин розбавили, використовуючи 9 масових часток сольового розчину, до форми фармацевтично прийнятної для застосування пацієнтом мікстури.

Мікстура 5: Протипухлинну сполуку 1393 розчинили в 100% етанолі, після чого змішали з такою ж кількістю розчину Кремофор EL (Cremophor® EL), щоб отримати розчин, який містить 70мг сполуки 1393 на 1мл розчину. Цей розчин розбавили, використовуючи 9 масових часток D%W (водний розчин, що містить 5 масових процентів декстрази) або 0,9% сольового розчину, до форми фармацевтично прийнятної для застосування пацієнтом мікстури.

Приклад 7

Приготування суспензії для перорального застосування, що містить сполуку 1393

Композиція для перорального застосування на основі протипухлинної сполуки 1393 була приготована суспендуванням 25мг сполуки 1393 у вигляді

тонкої пудри в 1мл носія, що містить 1% карбоксиметилцелюлози (КМЦ) в деіонізованій воді

Приклад 8

Приготування таблетки для перорального застосування, що містить сполуку 1393

Протипухлинну сполуку 1393 (100мг) розчинили в метиленхлориді (2мл) та додали розчин (100мг) Кремофору EL (Cremophor® EL) Метиленхлорид випарували у вакуумі з одержанням склистої маси. До склистої маси додали мікророзчинну целюлозу (600мг), все це перемішали до форми пудри, з якої приготували таблетку.

Приклад 9

Приготування емульсії для перорального застосування, що містить сполуку 1393

Емульсія 1: Протипухлинну сполуку 1393 розчинили в 100%-му етанолі у форму розчину, що містить 40мг сполуки 1393 на 1мл розчину. Розчин розбавили при помішуванні з 19 масовими частками Ліпозину II (Liposyn® II) (20%) до форми емульсії для парентерального застосування, що містить 2мг сполуки 1393 на 1мл емульсії.

Емульсія 2: Протипухлинну сполуку 1393 розчинили в 100%-му етанолі у форму розчину, що містить 40мг сполуки 1393 на 1мл розчину. Розчин розбавили при помішуванні з 19 масовими частками Ліпозину III (Liposyn® III) (2%) до форми емульсії для парентерального застосування, що містить 2мг сполуки 1393 на 1мл емульсії.

Емульсія 3: Протипухлинну сполуку 1393 розчинили в 100%-му етанолі у форму розчину, що містить 40мг сполуки 1393 на 1мл розчину. Розчин розбавили при помішуванні з 9 масовими частками Ліпозину III (Liposyn® III) (2%) до форми емульсії для парентерального застосування, яка містить 4мг сполуки 1393 на 1мл емульсії.

Приклад 10

Приготування розчинів для перорального застосування, що містять сполуку 1393

Розчин 1: Протипухлинну сполуку 1393 розчинили в 100%-му етанолі у форму розчину, що містить 140мг сполуки 1393 на 1мл розчину. Розчин розбавили при помішуванні такою ж кількістю розчину Кремофор EL (Cremophor® EL), після чого розбавили з 9 масовими частками нормального сольового розчину до форми розчину для парентерального застосування, який містить 7мг сполуки 1393 на 1мл розчину.

Розчин 2: Протипухлинну сполуку 1393 розчинили в 100%-му етанолі у форму розчину, що містить 140мг сполуки 1393 на 1мл розчину. Розчин розбавили при помішуванні такою ж кількістю розчину Кремофор EL (Cremophor® EL), після чого розбавили з 4 масовими частками нормального сольового розчину до форми розчину для парентерального застосування, який містить 11,7мг сполуки 1393 на 1мл розчину.

Розчин 3: Протипухлинну сполуку 1393 розчинили в 100%-му етанолі у форму розчину, що містить 140мг сполуки 1393 на 1мл розчину. Розчин розбавили при помішуванні такою ж кількістю розчину Кремофор EL (Cremophor® EL), після чого розбавили з 2,33 масовими частками нормального сольового розчину до форми розчину для парентерального застосування, який містить 16,27мг сполуки 1393 на 1мл розчину.

