



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75039 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/335

A61P 35/00

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

(54) C10 ЕФІРЗАМІЩЕНІ ТАКСАНИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ РОСТУ ПУХЛИН

1

2

(21) 2001106733

(22) 02.02.2001

(24) 15.03.2006

(86) PCT/US01/03623, 02.02.2001

(31) 60/179,782

(32) 02.02.2000

(33) US

(46) 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006 р.

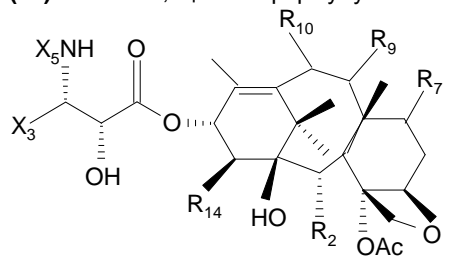
(72) Холтон Роберт А., US

(73) ФЛОРІДА СТЕЙТ ЮНІВЕРСІТІ РІСЕРЧ ФАУНДЕЙШН, ІНК., US

(56) WO 97322578, А, 12.09.1997

WO 9613495, А, 09.05.1996

(57) 1. Таксан, що має формулу:

де R₂ є ацилокси;R₇ є гідрокси;R₉ є кето, гідрокси чи ацилокси;R₁₀ є R_{10a}COO⁻;R_{10a} є гідрокарбіл, заміщений гідрокарбіл чи гетероцикло, причому вказаний гідрокарбіл чи заміщений гідрокарбіл містять атоми вуглецю в альфа- та бета-положеннях відносно до атома вуглецю, замісником якого є R_{10a};R₁₄ є гідридо чи гідрокси;X₃ є гетероцикло;X₅ є -COX₁₀, -COOX₁₀ або -CONHX₁₀;X₁₀ є гідрокарбіл, заміщений гідрокарбіл чи гетероцикло; та

Ac є ацетил.

2. Таксан за п. 1, в якому R_{10a} є заміщений чи незаміщений C₂-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл чи C₂-C₈ алкініл.3. Таксан за п. 2, в якому X₃ є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил чи 4-піридил.4. Таксан за п. 2, в якому X₅ є -COX₁₀, а X₁₀ є заміщений чи незаміщений феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл чи C₂-C₈ алкініл, або X₅ є -COOX₁₀, а X₁₀ є заміщений чи незаміщений C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл чи C₂-C₈ алкініл.5. Таксан за п. 2, в якому X₅ є -COX₁₀, а X₁₀ є феніл, або X₅ є -COOX₁₀, а X₁₀ є трет-бутил.6. Таксан за п. 2, в якому R₁₄ є гідридо.7. Таксан за п. 6, в якому X₃ є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил чи 4-піридил.8. Таксан за п. 6, в якому X₅ є -COX₁₀, а X₁₀ є заміщений чи незаміщений феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, чи C₂-C₈ алкініл, або X₅ є -COOX₁₀, а X₁₀ є заміщений чи незаміщений C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл чи C₂-C₈ алкініл.9. Таксан за п. 6, в якому X₅ є -COX₁₀, а X₁₀ є феніл, або X₅ є -COOX₁₀, а X₁₀ є трет-бутил.10. Таксан за п. 2, в якому R₂ є бензоїлокси.11. Таксан за п. 10, в якому X₃ є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил чи 4-піридил.12. Таксан за п. 10, в якому X₅ є -COX₁₀, а X₁₀ є заміщений чи незаміщений феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл чи C₂-C₈ алкініл, або X₅ є -COOX₁₀, а X₁₀ є заміщений чи незаміщений C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл чи C₂-C₈ алкініл.13. Таксан за п. 10, в якому X₅ є -COX₁₀, а X₁₀ є феніл, або X₅ є -COOX₁₀, а X₁₀ є трет-бутил.14. Таксан за п. 2, в якому R₁₄ є гідридо, а R₉ є кето.15. Таксан за п. 14, в якому X₃ є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил чи 4-піридил.16. Таксан за п. 14, в якому X₅ є -COX₁₀, а X₁₀ є заміщений чи незаміщений феніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл чи C₂-C₈ алкініл, або X₅ є -COOX₁₀, а X₁₀ є заміщений чи незаміщений C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл чи C₂-C₈ алкініл.

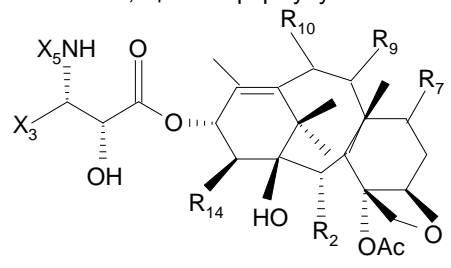
(13) C2

(11) 75039

(19) UA

76. Таксан за п. 74, 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-

91. Таксан, що має формулу:



Ас є ацетил.

131. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить таксан за п. 91 та принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

132. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить таксан за п. 95 та принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

133. Композиція для перорального застосування, яка **відрізняється** тим, що містить таксан за п. 1 та принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

134. Композиція за п. 133, в якій X_3 є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил чи 4-піридил.

135. Композиція за п. 134, в якій R_{10a} є етил чи пропіл.

136. Композиція за п. 131, в якій X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

137. Композиція за п. 135, в якій R_{14} є водень, R_2 є бензоїлокси, X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

138. Композиція за п. 137, в якій X_3 є піридил; R_{10a} є етил; X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

139. Композиція за п. 137, в якій X_3 є фурил чи тієніл; R_{10a} є етил; X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

140. Композиція за п. 139, в якій X_3 є фурил.

141. Спосіб інгібування росту пухлин у ссавця, що містить пероральне застосування терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, який **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція містить таксан за п. 1 та принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

142. Спосіб за п. 141, в якому X_3 є 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил чи 4-піридил.

143. Спосіб за п. 142, в якому R_{10a} є етил чи пропіл.

144. Спосіб за п. 143, в якому X_5 є $-COX_{10}$, а X_{10} є феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

145. Спосіб за п. 144, в якому R_{14} є водень, а R_7 є бензоїлокси.

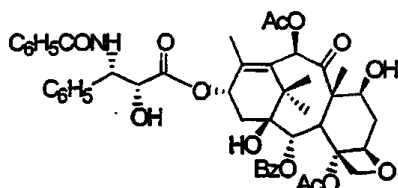
146. Спосіб за п. 145, в якому X_3 є піридил; R_{10a} є етил; X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

147. Спосіб за п. 145, в якому X_3 є фурил чи тієніл; R_{10a} є етил; X_5 є $-COOX_{10}$, а X_{10} є трет-бутил.

148. Спосіб за п. 147, в якому X_3 є фурил.

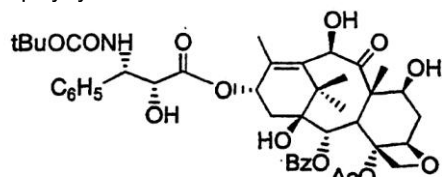
Даний винахід стосується нових таксанів, що мають виняткову корисність як протипухлинні агенти.

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.

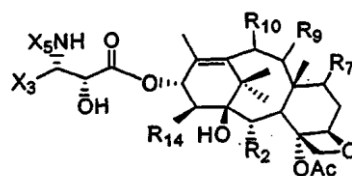
Таким чином, однією з задач даного винаходу є запровадження таксанів, що вигідно відрізняються від таксолу та доцетакселу в плані їх ефективності як протипухлинних агентів та в плані токсичності. Загалом, ці таксани мають ефірний замісник при C-10, відмінний від формиату, ацетату та гетерозаміщеного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

Детальний опис кращих втілень винаходу

В одному з втілень даного винаходу таксани згідно з винаходом, що пропонується, відповідають структурі (1): де R_2 є ацилокси;



(1)

R_7 є гідрокси;

R_9 є кето, гідрокси, чи ацилокси;

R_{10} є $R_{10a}COO-$;

R_{10a} 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_{10a} ;

R_{14} є гідридо чи гідрокси;

X_3 є заміщений чи незаміщений алкіл, алкеніл, алкініл, феніл чи гетероцикло, причому алкіл містить, принаймні, два атоми вуглецю;

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

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

Ac є ацетил; a

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 ($R_{2a}C(O)O-$), карбаматом ($R_{2a}R_{2b}NC(O)O-$), 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_2 є бензоїлокси.

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, a- чи β -гідрокси, або a- 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, амідо, тіолу, кеталю, ацеталю, складноефірних та простих ефірних груп, але не з фосфоровмісних груп.

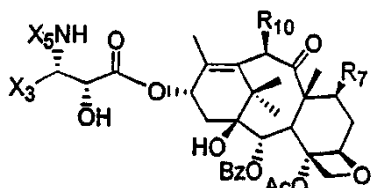
В одному з втілень винаходу R_{10} є $R_{10a}COO-$, де R_{10a} є (i) заміщений чи незаміщений C_2 до C_8 алкіл (лінійний, розгалужений чи циклічний), такий як етил, пропіл, бутіл, пентил чи гексил; (ii) заміщений чи незаміщений C_2 до C_8 алкеніл (лінійний, розгалужений чи циклічний), такий як етеніл, пропеніл, бутеніл 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) заміщена чи незаміщена гетероароматична група, така 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_{10a} 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_{10a} є заміщений етил, заміщений пропіл (лінійний, розгалужений чи циклічний), заміщений пропеніл (лінійний чи розгалужений), заміщений ізобутеніл, заміщений фурил чи заміщений тієніл, причому замісник(и) вибраний/вибрані з групи, що складається з гетероцикло, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, гідрокси, захищеної гідрокси, кето, ацилокси, нітро, аміно, амідо, тіолу, 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 включають 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, амідо, тіолу, кеталю, ацеталю, складноефірних та простих ефірних груп, але не з фосфоровмісних груп.

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



(2)

де R_7 є гідрокси;

R_{10} є $R_{10a}COO^-$;

X_3 є заміщений чи незаміщений алкіл, алкеніл, алкініл, чи гетероцикло, причому алкіл містить, принаймні, два атоми вуглецю;

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

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

R_{10a} є гідрокарбіл, заміщений гідрокарбіл, чи гетероцикло, причому гідрокарбіл чи заміщений гідрокарбіл містять атоми вуглецю в альфа та бета положеннях відносно до вуглецю, замісником якого є R_{10a} ;

Bz є бензоїл; а

Ac є ацетил

Наприклад, в кращому втіленні винаходу, в якому таксан відповідає структурі (2), R_{10a} може бути заміщеним чи незаміщеним етилом, пропілом чи бутилом, краще заміщеним чи незаміщеним етилом чи пропілом, ще краще заміщеним чи незаміщеним етилом. Якщо R_{10a} вибрано з перелічених груп, в одному з втілень винаходу X_3 є вибраний з заміщених чи незаміщених алкілу, алкенілу, фенілу чи гетероцикло, краще з заміщених чи незаміщених алкенілу, фенілу чи гетероцикло, ще краще з заміщених чи незаміщених фенілу чи гетероцикло, ще краще з гетероцикло, такого як фурил, тієніл чи піридил. Якщо R_{10a} та X_3 вибрані з перелічених груп, в одному з втілень винаходу X_5 є вибраний з $-COX_{10}$, де X_{10} є феніл, алкіл чи гетероцикло, краще феніл. Як альтернатива, якщо R_{10a} та X_3 є вибрані з перелічених груп, в одному з втілень винаходу X_5 є вибраний з $-COX_{10}$, де X_{10} є феніл, алкіл чи гетероцикло, краще феніл, або X_5 є $-COOX_{10}$, де X_{10} є алкіл, краще трет-бутил. Згідно зі втіленням винаходу, якому надається більша перевага, таксани відповідають структурі 2, в якій (i) X_5 є $-COOX_{10}$, де X_{10} є трет-бутил, або X_5 є $-COX_{10}$, де X_{10} є феніл, (ii) X_3 є заміщений чи незаміщений циклоалкіл, алкеніл, феніл чи гетероцикло, краще заміщений чи незаміщений ізобутеніл, феніл, фурил, тієніл чи піридил, ще краще незаміщений ізобутеніл, фурил, тієніл чи піридил, та (iii) R_{10a} є незаміщений етил чи пропіл, краще етил.

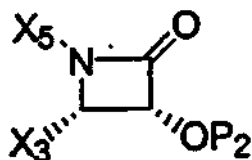
Отже, згідно з кращими втіленнями винаходу таксани відповідають структурі 1 або 2, в яких R_{10} є $R_{10a}OSCOO^-$, де R_{10a} є етил. У цьому разі X_3 є краще циклоалкіл, ізобутеніл, феніл, заміщений феніл, такий як п-нітрофеніл, або гетероцикло, ще краще гетероцикло, найкраще фурил, тієніл чи піридил; а X_5 є краще бензоїл, алкоксикарбоніл чи гетероциклокарбоніл, ще краще бензоїл, трет-бутоксикарбоніл чи трет-амілоксикарбоніл. В одній

з альтернатив 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 кето, а R_{14} є гідрідо. В 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 кето, а R_{14} є гідрідо. В 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 кето, а R_{14} є гідрідо. В 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 гідрокси, а R_{14} є гідрідо. В 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 гідрокси, а R_{14} є гідрідо. В 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 гідрідо. 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, коли R_{10} має бета-стереохімічну конфігурацію, або R_7 може мати бета-стереохімічну конфігурацію, коли R_{10} має альфа-стереохімічну конфігурацію.

Також, згідно з кращими втіленнями винаходу таксани відповідають структурам 1 або 2, в яких R_{10} є $R_{10a}OSCOO^-$, де R_{10a} є пропіл. У цьому разі X_3 є краще циклоалкіл, ізобутеніл, феніл, заміщений феніл, такий як п-нітрофеніл, або гетероцикло, ще краще гетероцикло, найкраще фурил, тієніл чи піридил; а X_5 є краще бензоїл, алкоксикарбоніл чи гетероциклокарбоніл, ще краще бензоїл, трет-бутоксикарбоніл чи трет-амілоксикарбоніл. В одній з альтернатив 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 кето, а R_{14} є гідрідо. В 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 кето, а R_{14} є гідрідо. В іншій альтернативі цього втілення X_3 є гетероцикло; X_5 є бензоїл, алкоксикарбоніл чи гетероциклокарбоніл, краще бензоїл, трет-бутоксикарбоніл чи трет-

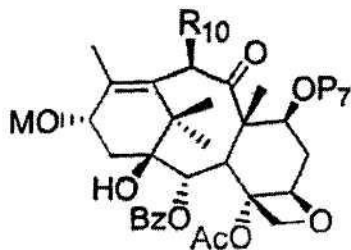
амілоксикарбоніл, ще краще трет-бутоксикарбоніл; R_2 є бензоїл, R_9 є кето, а R_{14} є гідрокси. В іншій альтернативі цього втілення X_3 є гетероцикло; X_5 є бензоїл, алкоксикарбоніл чи гетероциклокарбоніл, краще бензоїл, трет-бутоксикарбоніл чи трет-амілоксикарбоніл, ще краще трет-бутоксикарбоніл; R_2 є бензоїл, R_9 є гідрокси і R_{14} є гідрокси. В 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 гідрокси, а R_{14} є гідридо. В 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 гідрокси. В 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(НоКоп) 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)

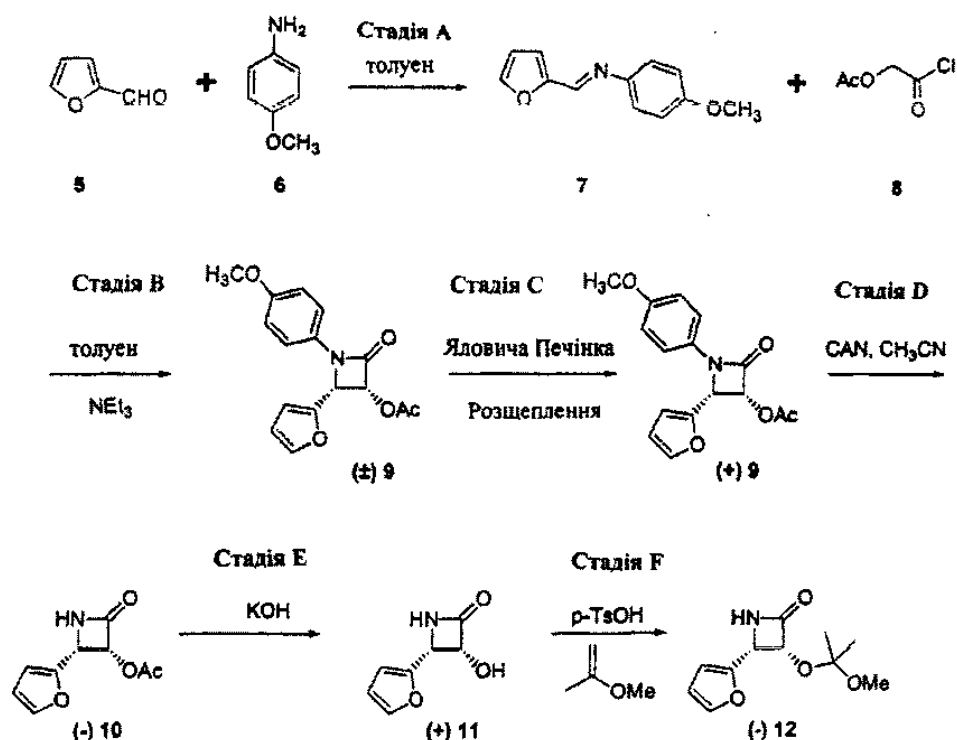
де M є металом або амонієм, P_7 є гідрокси-захисною групою, а R_{10} є таким, як визначено раніше.

Алкоксид (4) може бути одержаний із 10-деацетилбакатину III (або з його похідного) шляхом селективного захисту C(7) гідроксильної групи з наступною естерифікацією C(10) гідроксильної групи та обробкою амідом металу. В одному з втілень даного винаходу C(7) гідроксильна група 10-деацетилбакатину III селективно захищена силільною групою, як описано, наприклад, Денісом (Denis) та інш. [J.Am. Chem. Soc, 1988, 110, 5917]. Загалом, силілувальні агенти можуть використовуватись кожний окремо або в комбінації з каталітичною кількістю основи, такої як основа лужного металу.

Як альтернатива, C(10) гідроксильна група таксану може бути селективно ацильована у відсутності основи, як описано, наприклад, Холтоном (Holton) та інш. в міжнародній заявці РСТ № WO 99/09021. Ацилюючі агенти, що можуть використовуватись для селективного ацилювання C(10) гідроксильної групи таксану, включають заміщені чи незаміщені алкільні чи арильні ангідриди. Хоча ацилювання C(10) гідроксильної групи таксану відбувається при адекватному співвідношенні багатьох ацилюючих агентів, було встановлено, що реакційна маса може бути збільшена введенням в реакційну суміш кислоти Люїса. Краще, коли кислоти Люїса містять хлорид цинку, хлорид олова, трихлорид церію, хлорид міді, трихлорид лантану, трихлорид диспрозію та трихлорид ітербію. Коли ацилюючим агентом слугує дикарбонат, особливу перевагу мають хлорид цинку або трихлорид церію.

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 заявці РСТ №00/41204. У варіанті, якому віддається 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 енантиомерної β -лактамової суміші з суспензією яловичої печінки (що одержана, наприклад, введенням 20г 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 він 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, внутрішньоспинальне, внутрішньоперитонеальне чи внутрішньогрудне), місцеве (назальне, черезшкірне, внутрішньоочне), внутрішньоміхурове, внутрішньооболонкове, ентеральне, легеневе, внутрішньолімфатичне, внутрішньопорожнинне, вагінальне, трансуретральне, внутрішньошкірне, вушне, інтрамамарне, трансбукальне, ортотопічне, внутрішньосуглобове, внутрішньотрахеальне, череззанове, черезшкірне, ендоскопічне, через слизову оболонку, під'язичне та кишкове введення.

Фармацевтично прийнятні носи для застосування у композиціях згідно з даним винаходом добре відомі звичайним спеціалістам і вибираються з урахуванням багатьох факторів: особливостей використовуваної протипухлинної сполуки, її концентрації, стабільності та наперед визначеної біологічної придатності; захворювання, розладу чи стану, що будуть лікуватися цією композицією; віку, розмірів та загального стану суб'єкта; схеми 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 посилання].

Композиції призначаються переважно 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 Pharmaceuticals, 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 протипухлинну кількість сполуки згідно з винаходом у фармацевтично прийнятному носії. Придатні носії для твердих дозованих форм включають 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 призначаються також переважно 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 протипухлинну кількість сполуки згідно з винаходом у фармацевтично прийнятному носії. Дозовані форми, придатні для парентерального застосування включають 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 застосування, включають 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%), 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, амілен-гідрат, бензиловий спирт, гліцерин (гліцерол), гліколь, гексилгліколь, 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)-лактаміди, 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 ізопропілміристат, складні ефіри ПЕГ жирних кислот, такі як ПЕГ-гідроксиолеат та ПЕГ-гідроксистеарат, N-метилпіролідінон, плуронік 60, поліоксиетилен сорбітол олеїнові поліефіри, такі як полі(етоксирований)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, поліоксисорбітанові складні ефіри, такі як поліокси-етиленсорбітан моноолеат, поліокси-етиленсорбітан монопальмітат, поліокси-етиленсорбітан монолаурат, поліокси-етиленсорбітан моностеарат та полісорбат (Polysorbate®) 20, 40, 60 або 80 фірми ICI Americas, Wilmington, DE, полівінілпіролідон, модифіковані алкіленоксидами складні ефіри жирних кислот, такі як гідрогенізована поліоксидом 40 рицинова олія та поліоксиетиленовані 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, рибуллоза, арабіноза, ксиліоза, 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, диметиловий ізосорбід, діетиленгліколь моноетиловий ефір); глікофуrol (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, н-декан, н-додекан, н-гексан, сульфолан, тетраметилсульфон, толуен, диме-

тилсульфоксид (ДМСО) або тетраметиленсульфоксид); 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 м'який жир, жири морських тварин, спермацетовий жир, жир з печінки тріски, сквален, сквалан та жир з печінки акули, олеїнові олії, поліоксиетилівана рицинова олія); алкілові або арилові галогеніди, що містять 1-30 атомів вуглецю та факультативно більш ніж один галоген-замісник; метиленхлорид; моноетаноламін; нафтовий бензин; тріолеїн; 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); поліоксиетиленгліцериол; лаурат натрію; олеат натрію або сорбітан моноолеат.

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 Pharmaceutics. (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 поліоксидом 40 рицинова олія та поліоксиетилівані рицинові олії (наприклад, розчин Кремофору EL (Cremophor® EL) або розчин Кремофору RH 40 (Cremophor® RH 40). Комерційно досяжні тригліцериди включають емульговану соєву олію Інтраліпід (Intralipid® Kabi-Pharmacia Inc., Stockholm, Sweden), емульсію Нутраліпід (Nutralipid®) (McGaw, Irvine, California), 20% емульсію Ліпозин ІІ (Liposyn® ІІ) (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% емульсію Ліпозин ІІІ (Liposin® ІІІ) (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® (фірми 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 місцєположенні введення, захищають стабільність композиції, регулюють рН, полегшують приведення протипухлинної сполуки до фармацевтичних форм і тому подібне. Краще, коли кожен з цих компонентів окремо є 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 тасану, 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 рН 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, гідроксипропілцелюлоза, 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 маїсовий крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль або картопляний крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон, цукри, полімери, камедь акацієвого дерева), дезінтегратори (наприклад, крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль або карбоксиметилловий крохмаль, зшитий полівінілпіро-

лідон, 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, декстро-за, 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 бути також 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. Перевагою є також те, що протипухлинна сполука має значення показника ID₅₀ (тобто концентрація ліків, яка викликає 50% інгібування колонії) принаймні в 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 разів менше, ніж у паклітаксела, як показали проведені згідно з протоколом виміри, 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 здоров'я та ваги реципієнта, виду іншого одночасного лікування, частоти лікування та природи бажаного ефекту. При будь-якому способі застосування фактична кількість протипухлинної сполуки, що призначається, 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. До-за, 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 призводить до бажаної терапевтичної відповіді, коли вона застосовується таким шляхом. Краще, коли композиції для перорального застосування приготовані в такий спосіб, що окрема 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 1,8м². Краще, якщо окрема 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, ще 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 окрема 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 окрема доза в тому чи іншому 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 надається 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 з втілень 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 застосовується в певних концентраціях в пероральних формах.

В іншому втіленні винаходу порошки або таблетки для перорального застосування 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 висушують 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 творенням 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 метиленхлориді), 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 містять виключно атоми 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 описані тут, 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 атому галогену. Ці замісники включають галоген, гетероцикло, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, гідрокси, захищену гідрокси, кето, ацил, ацилокси, нітро, аміно, амідно, ціано, тіол, кеталі, ацеталі, прості ефіри та складні ефіри.

Термін „гетероатом” означає атоми інші, ніж атоми вуглецю та водню.

„Гетерозаміщені метильні” групи, що представлені в даному описі, характеризують метильні групи, в яких атом вуглецю є ковалентно поєднаний з, принаймні, одним гетероатомом та, при потребі, з атомом водню, причому гетероатомом, наприклад, може слугувати 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, амідно, тіолу, кеталей, ацеталей, складних ефірів або простої ефірної групи.

„Гетерозаміщені ацетатні” групи, що представлені в даному описі, характеризують ацетатні групи, в яких вуглець метильної групи є ковалентно поєднаний з, принаймні, одним гетероатомом та, при потребі, з атомом водню, причому гетероатомом, наприклад, може слугувати 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, амідно, тіолу, кеталей, ацеталей, складних ефірів або простої ефірної групи.

Якщо не зазначено 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 зазначено 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 зазначено 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 чи незаміщені 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, бром, 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 у 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: 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 „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 у 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 з'єднана з залишком молекули через атом вуглецю або гетероатом. Типові гетероароматичні групи включають фурил, тієніл, піридил, оксазоліл, піроліл, індоліл, хінолініл чи ізохінолініл 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 R¹, R¹O-, R¹R²N- або R¹S-, R¹ є гідрокарбілом, гетерозаміщеним гідрокарбілом,

або гетероцикло, а R² є воднем, гідрокарбілом або заміщеним гідрокарбілом.

Термін „ацилокси”, який тут вживається окремо або як частина 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 терміну „ацил”.

Якщо не зазначено інше, описані тут алкокси-карбонілокси-групи включають нижчий вуглеводень, або заміщений вуглеводень, або заміщені вуглеводневі групи.

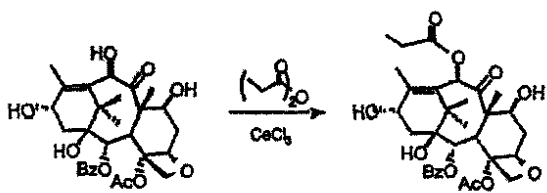
Якщо не зазначено інше, описані тут карбамоїлокси-групи є похідними карбамінової кислоти, в якій один чи обидва атоми аміно-групи є замінені, при потребі, гідрокарбілом, заміщеним гідрокарбілом або гетероцикло.

Терміни „гідроксил-захисна група” та „гідрокси-захисна група”, які тут вживаються, означають групу, що здатна захистити вільну гідроксильну групу („захищений 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-етоксиетил, бензилоксиметил, (бета-триметилсилілетокси)метил, тетрагідропіраніл, 2,2,2-трихлорометоксикарбоніл, трет-бутил(дифеніл)силіл, триалкілсиліл, трихлорометоксикарбоніл та 2,2,2-трихлороетоксиметил.

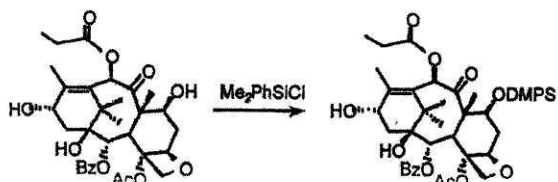
Як тут вживається, „Ac” означає ацетил; „Bz” означає бензоїл; „Et” означає етил; „Me” означає метил; „Ph” означає феніл; „iPr” означає ізопропіл; „tBu” та „t-Bu” означають трет-бутил; „R” означає нижчий алкіл, якщо не вказано інше; „py” означає піридин або піридил; „TES” означає триетилсиліл; „TMS” означає триметилсиліл; „LAN” означає алюмогідрид літію; „10-DAB” означає 10-дезацетилбакатин III; „аміно-захисна група” включає, але не обмежується цим вичерпно, карбама-ти, наприклад, 2,2,2-трихлорометилкарбамат або трет-бутилкарбамат; „захищена гідрокси” означає -OR, де R є гідрокси-захисна група; „tBuOCO” та „BOC” означають трет-бутоксикарбоніл; „tAmOCO” означає трет-амілоксикарбоніл; „PhCO” означає фенілкарбоніл; „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; „EtOCO” означає етоксикарбоніл; „ibueCO” означає ізобутенілкарбоніл; „iBuCO” означає ізобутилкарбоніл; „iBuOCO” означає ізобутоксикарбоніл; „iPrOCO” означає ізопропілоксикарбоніл; „nPrOCO” означає n-пропілоксикарбоніл; „nPrCO” означає n-пропілкарбоніл; „tC₃H₅CO” означає транс-пропенілкарбоніл; „ibue” означає ізобутеніл; „THF” означає тетрагідрофуран; „DMAP” означає 4-диметиламінопіридин; „LHMDS” означає гексаметилдисілазанид літію.

Наступні приклади ілюструють винахід.

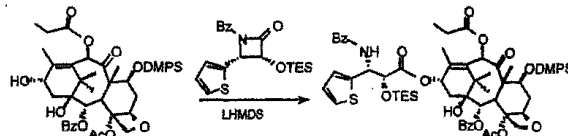
Приклад 1



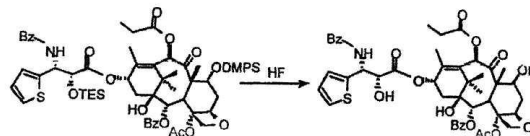
10-Пропіоніл-10-деацетил бакатин III. До суміші, яка містить 0,2г (0,367ммоль) 10-деацетил бакатину III та 0,272г (1,10ммоль) CeCl_3 в 10мл THF при температурі 25°C додали 2,35мл (18,36ммоль) пропіонового ангідриду. Через 30 хвилин реакційну суміш розбавили 200мл EtOAc, потім тричі промили 50-ма мл насиченого водного розчину NaHCO_3 та сольового розчину. Органічний екстракт висушили над Na_2SO_4 та зконцентрували у вакуумі. Напівфабрикат очистили шляхом тонкошарового хроматографічного розподілу на колонці з силікагелем, використовуючи 70%-й EtOAc/гексан як елюент; вихід 0,199г (90%) 10-пропіоніл-10-деацетил бакатину III.



7-Диметилфенілсиліл-10-пропіоніл-10-деацетил бакатин III. До розчину, який містить 200г (0,333ммоль) 10-пропіоніл-10-деацетил бакатину III в 12мл THF при температурі -10°C в атмосфері азоту, додали крапельно 0,668мл (4,00ммоль) хлородиметилфенілсилану та 2,48мл (30,64ммоль) піридину. Через 90 хвилин суміш розбавили 100мл суміші 1:1 етилацетату та гексану. Суміш промили 20-ма мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію та відділили органічний шар. Водний шар екстрагували 30-ма мл суміші 1:1 етилацетату та гексану, а об'єднаний органічний екстракт промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 та зконцентрували у вакуумі. Напівфабрикат очистили шляхом тонкошарового хроматографічного розподілу на колонці з силікагелем, використовуючи 50%-й EtOAc/гексан як елюент; вихід 0,242г (99%) 7-диметилфенілсиліл-10-пропіоніл-10-деацетил бакатину III.



7-Диметилфенілсиліл-2'-О-триетилсиліл-3'-десфеніл-3'-(2-тієніл)-10-пропіоніл-10-деацетил таксол. До розчину, який містить 0,400г (0,544ммоль) 7-диметилфенілсиліл-10-пропіоніл-10-деацетил бакатину III в 5,5мл THF при температурі -45°C в атмосфері азоту, додали 0,681мл (0,681ммоль) 1М розчину LHMDS в THF. Через 1 годину повільно додали розчин 0,317г (0,818ммоль) цис-N-бензоіл-N-триетилсилілокси-4-(2-тієніл) азетидину-2-один в 3мл THF. Суміш нагріли до температури 0°C і через 3 години додали 10мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію та тричі екстрагували розчин 50-ма мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 та зконцентрували у вакуумі. Напівфабрикат очистили шляхом тонкошарового хроматографічного розподілу на колонці з силікагелем, використовуючи 40%-й EtOAc/гексан як елюент; вихід 0,531г (87%) 7-диметилфенілсиліл-2'-О-триетилсиліл-3'-десфеніл-3'-(2-тієніл)-10-пропіоніл-10-деацетил таксолу.



3'-Десфеніл-3'-(2-тієніл)-10-пропіоніл-10-деацетил таксол. До розчину, який містить 0,521г (0,464ммоль) 7-диметилфенілсиліл-2'-О-триетилсиліл-3'-десфеніл-3'-(2-тієніл)-10-пропіоніл-10-деацетил таксолу в 2мл CH_3CN та 2мл піридину при температурі 0°C , додали 0,5мл розчину 30% THF в H_2O . Через 3 години додали 20мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію та тричі екстрагували розчин 50-ма мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 та зконцентрували у вакуумі. Напівфабрикат очистили шляхом тонкошарового хроматографічного розподілу на колонці з силікагелем, використовуючи 70%-й EtOAc/гексан як елюент; вихід 0,405г (100%) 3'-десфеніл-3'-(2-тієніл)-10-пропіоніл-10-деацетил таксолу. $T_{\text{пл}}$ $154-155^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -45,0$ (с 0,1 в CHCl_3); Анал. розраховано для $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{NO}_{14}\text{S}$: C, 63,22; H, 5,88; Виявлено: C, 62,94; H, 5,97.

Дані спектра ^1H NMR (CDCl_3)

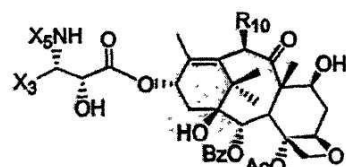
3'-Десфеніл-3'-(2-тієніл)-10-пропіоніл-10-деацетил таксолу

Протон	ppm	структура	J(Гц)
2'	4,78	dd	$\text{H}3'(2,1), 2'\text{OH}(4,1)$
2'OH	3,51	d	$\text{H}2'(4,1)$
3'	6,07	dd	$\text{NH}(8,6), \text{H}2'(2,1)$
5'	7,04	dd	(3,5), (5,0)
1OH	1,68	s	
2	5,69	d	$\text{H}3(7,0)$
3	3,85	d	$\text{H}2(7,0)$
4Ac	2,42	s	

31	75039	32
5	4,96	app d
6a	2,45-2,60	app m
6b	1,89	ddd
7	4,42	ddd
7OH	2,45-2,60	app m
10	6,32	s
13	6,27	app t
14a	2,40-2,43	appm
14b	2,34	dd
Me 16	1,16	s
Me 17	1,25	app m
Me 18	1,84	s
Me 19	1,70	s
20a	4,31	d
20b	4,22	d
o-бензоат	8,14-8,16	m
o-бензамід	7,72-7,73	m
NH	6,88	d
CH ₃ CH ₂	1,24	t
CH ₃ CH ₂	2,45-2,60	app m

Приклад 2

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



(13)

Сполука	X ₅	X ₃	R ₁₀
0499	tBuOCO-	ізобутеніл	EtCOO-
0503	tBuOCO-	2-піридил	EtCOO-
0517	tBuOCO-	3-піридил	EtCOO-
0521	tBuOCO-	4-піридил	EtCOO-
0536	tBuOCO-	2-фурил	EtCOO-
0549	tBuOCO-	3-фурил	EtCOO-
0550	tBuOCO-	2-тієніл	EtCOO-
0562	tBuOCO-	3-тієніл	EtCOO-
0578	tBuOCO-	циклопропіл	EtCOO-
0583	tBuOCO-	ізопропіл	EtCOO-
0596	tBuOCO-	циклобутил	EtCOO-
0602	tBuOCO-	п-нітрофеніл	EtCOO-
0611	tBuOCO-	феніл	EtCOO-
0625	PhCO-	ізобутеніл	EtCOO-
0634	PhCO-	2-піридил	EtCOO-
0647	PhCO-	3-піридил	EtCOO-
0659	PhCO-	4-піридил	EtCOO-
0663	PhCO-	2-фурил	EtCOO-
0670	PhCO-	3-фурил	EtCOO-
0687	PhCO-	2-тієніл	EtCOO-
0691	PhCO-	3-тієніл	EtCOO-
0706	PhCO-	циклопропіл	EtCOO-
0719	PhCO-	ізопропіл	EtCOO-
0720	PhCO-	циклобутил	EtCOO-
0732	PhCO-	п-нітрофеніл	EtCOO-
0748	PhCO-	феніл	EtCOO-
0838	tBuOCO-	ізобутеніл	cproCOO-
0843	tBuOCO-	2-фурил	cproCOO-
0854	tBuOCO-	2-тієніл	cproCOO-
0860	tBuOCO-	циклопропіл	cproCOO-
0879	tBuOCO-	п-нітрофеніл	cproCOO-
0882	tBuOCO-	феніл	cproCOO-

0890	PhCO-	ізобутеніл	cproCOO-
0908	PhCO-	2-фурил	cproCOO-
0919	PhCO-	2-тієніл	cproCOO-
0923	PhCO-	циклопропіл	cproCOO-
0937	PhCO-	феніл	cproCOO-
0947	tBuOCO-	ізобутеніл	PrCOO-
0951	tBuOCO-	2-піридил	PrCOO-
0966	tBuOCO-	3-піридил	PrCOO-
0978	tBuOCO-	4-піридил	PrCOO-
0983	tBuOCO-	2-фурил	PrCOO-
0999	tBuOCO-	3-фурил	PrCOO-
1003	tBuOCO-	2-тієніл	PrCOO-
1011	tBuOCO-	3-тієніл	PrCOO-
1020	tBuOCO-	циклопропіл	PrCOO-
1031	tBuOCO-	ізопропіл	PrCOO-
1044	tBuOCO-	циклобутил	PrCOO-
1060	tBuOCO-	феніл	PrCOO-
1879	tBuOCO-	ізобутеніл	2-ThCOO-
1883	tBuOCO-	2-піридил	2-ThCOO-
1892	tBuOCO-	2-фурил	2-ThCOO-
1900	tBuOCO-	2-тієніл	2-ThCOO-
1911	tBuOCO-	п-нітрофеніл	2-ThCOO-
1923	tBuOCO-	3-фурил	2-ThCOO-
1939	tBuOCO-	3-тієніл	2-ThCOO-
1948	tBuOCO-	3-піридил	2-ThCOO-
1954	tBuOCO-	4-піридил	2-ThCOO-
1964	tBuOCO-	ізопропіл	2-ThCOO-
1970	tBuOCO-	циклобутил	2-ThCOO-
1988	tBuOCO-	феніл	2-ThCOO-
2101	tBuOCO-	ізобутеніл	2-FuCOO-
2111	tBuOCO-	2-піридил	2-FuCOO-
2124	tBuOCO-	3-піридил	2-FuCOO-
2132	tBuOCO-	4-піридил	2-FuCOO-
2142	tBuOCO-	2-фурил	2-FuCOO-
2159	tBuOCO-	3-фурил	2-FuCOO-
2164	tBuOCO-	2-тієніл	2-FuCOO-
2173	tBuOCO-	3-тієніл	2-FuCOO-
2181	tBuOCO-	ізопропіл	2-FuCOO-
2199	tBuOCO-	циклобутил	2-FuCOO-
2202	tBuOCO-	п-нітрофеніл	2-FuCOO-
2212	tBuOCO-	феніл	2-FuCOO-
2226	tBuOCO-	ізобутеніл	iPrCOO-
2238	tBuOCO-	2-піридил	iPrCOO-
2242	tBuOCO-	3-піридил	iPrCOO-
2255	tBuOCO-	4-піридил	iPrCOO-
2269	tBuOCO-	2-фурил	iPrCOO-
2273	tBuOCO-	3-фурил	iPrCOO-
2287	tBuOCO-	2-тієніл	iPrCOO-
2291	tBuOCO-	3-тієніл	iPrCOO-
2306	tBuOCO-	ізопропіл	iPrCOO-
2319	tBuOCO-	циклобутил	iPrCOO-
2320	tBuOCO-	п-нітрофеніл	iPrCOO-
2332	tBuOCO-	ізобутеніл	tC ₃ H ₅ COO-
2348	tBuOCO-	2-піридил	tC ₃ H ₅ COO-
2353	tBuOCO-	3-піридил	tC ₃ H ₅ COO-
2366	tBuOCO-	4-піридил	tC ₃ H ₅ COO-
2379	tBuOCO-	2-фурил	tC ₃ H ₅ COO-
2380	tBuOCO-	3-фурил	tC ₃ H ₅ COO-
2392	tBuOCO-	2-тієніл	tC ₃ H ₅ COO-
2408	tBuOCO-	3-тієніл	tC ₃ H ₅ COO-
2413	tBuOCO-	ізопропіл	tC ₃ H ₅ COO-
2424	tBuOCO-	циклобутил	tC ₃ H ₅ COO-
2439	tBuOCO-	п-нітрофеніл	tC ₃ H ₅ COO-

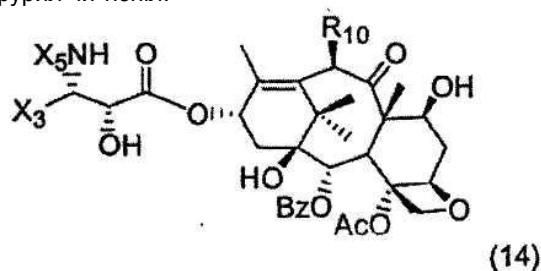
2442	tBuOCO-	феніл	tC ₃ H ₅ COO-
2455	tBuOCO-	ізобутеніл	ibueCOO-
2464	tBuOCO-	2-піридил	ibueCOO-
2472	tBuOCO-	4-піридил	ibueCOO-
2488	tBuOCO-	2-фурил	ibueCOO-
2499	tBuOCO-	3-фурил	ibueCOO-
2503	tBuOCO-	2-тієніл	ibueCOO-
2511	tBuOCO-	3-тієніл	ibueCOO-
2520	tBuOCO-	феніл	ibueCOO-
2781	tBuOCO-	3-фурил	cproCOO-
2794	tBuOCO-	3-тієніл	cproCOO-
2802	tBuOCO-	2-піридил	cproCOO-
2813	tBuOCO-	4-піридил	cproCOO-
2826	PhCO-	3-фурил	cproCOO-
2838	PhCO-	3-тієніл	cproCOO-
2844	PhCO-	2-піридил	cproCOO-
2855	PhCO-	4-піридил	cproCOO-
2869	PhCO-	п-нітрофеніл	cproCOO-
3053	2-FuCO-	2-тієніл	cproCOO-
3071	iPrOCO-	2-тієніл	cproCOO-
3096	EtOCO-	2-тієніл	PrCOO-
3102	iBuOCO-	2-фурил	cproCOO-
3110	iBuOCO-	2-фурил	PrCOO-
3129	iBuOCO-	2-тієніл	cproCOO-
3132	nPrCO-	2-тієніл	cproCOO-
3148	nPrCO-	2-тієніл	PrCOO-
3163	iBuOCO-	2-тієніл	EtCOO-
3204	PhCO-	2-фурил	PrCOO-
3219	nPrCO-	2-фурил	EtCOO-
3222	nPrCO-	2-фурил	PrCOO-
3258	PhCO-	2-тієніл	PrCOO-
3265	iBuOCO-	2-тієніл	PrCOO-
3297	2-FuCO-	2-тієніл	cproCOO-
3314	nPrCO-	2-тієніл	PrCOO-
3352	2-FuCO-	2-тієніл	PrCOO-
3361	iPrOCO-	2-тієніл	EtCOO-
3370	EtOCO-	2-тієніл	EtCOO-
3408	2-ThCO-	2-тієніл	PrCOO-
3417	iPrOCO-	2-фурил	PrCOO-
3425	2-ThCO-	2-тієніл	EtCOO-
3453	2-ThCO-	2-тієніл	cproCOO-
3482	PhCO-	циклопропіл	PrCOO-
3494	tC ₃ H ₅ CO-	2-тієніл	EtCOO-
3513	tC ₃ H ₅ CO-	2-тієніл	cproCOO-
3522	iPrOCO-	2-фурил	EtCOO-
3535	EtOCO-	2-фурил	EtCOO-
3543	C ₄ H ₇ CO-	2-тієніл	cproCOO-
3588	C ₄ H ₇ CO-	2-тієніл	EtCOO-
3595	tC ₃ H ₅ CO-	2-тієніл	PrCOO-
3603	C ₄ H ₇ CO-	2-тієніл	PrCOO-
3644	2-ThCO-	2-фурил	EtCOO-
3656	2-ThCO-	2-фурил	PrCOO-
3663	2-ThCO-	2-фурил	cproCOO-
3677	EtOCO-	2-фурил	cproCOO-
3686	2-FuCO-	2-фурил	PrCOO-
3693	EtOCO-	2-фурил	PrCOO-
3800	C ₄ H ₇ CO-	2-фурил	PrCOO-
3818	2-FuCO-	2-фурил	EtCOO-
3853	iPrOCO-	2-фурил	cproCOO-
3866	2-FuCO-	2-фурил	cproCOO-
3909	iPrOCO-	2-тієніл	PrCOO-
3938	C ₄ H ₇ CO-	2-фурил	cproCOO-
3945	C ₄ H ₇ CO-	2-фурил	EtCOO-

3957	iBuOCO-	2-фурил	PrCOO-
3971	tC ₃ H ₅ CO-	2-фурил	cproCOO-
3982	tC ₃ H ₅ CO-	2-фурил	EtCOO-
3994	tC ₃ H ₅ CO-	2-фурил	PrCOO-
4051	EtOCO-	2-тієніл	cproCOO-
4062	nPrCO-	2-фурил	cproCOO-
4112	3-PyCO-	2-тієніл	cproCOO-
4121	3-PyCO-	2-тієніл	EtCOO-
4190	3-PyCO-	2-тієніл	PrCOO-
4207	4-PyCO-	2-тієніл	EtCOO-
4329'	ibueCO-	2-тієніл	cproCOO-
4335	ibueCO-	2-тієніл	EtCOO-
4344	ibueCO-	2-тієніл	PrCOO-
4665	iBuOCO-	3-фурил	cproCOO-
4704	iBuOCO-	3-фурил	PrCOO-
4711	iBuOCO-	3-тієніл	EtCOO-
4720	iBuOCO-	ізобутеніл	cproCOO-
4799	iBuOCO-	циклопропіл	EtCOO-
4808	iBuOCO-	циклопропіл	nPrCOO-
4834	iBuOCO-	3-тієніл	nPrCOO-
4888	tC ₃ H ₅ CO-	3-фурил	EtCOO-
4919	tC ₃ H ₅ CO-	3-фурил	nPrCOO-
4944	tC ₃ H ₅ CO-	3-фурил	cproCOO-
5011	iBuOCO-	3-тієніл	cproCOO-
5040	tC ₃ H ₅ CO-	3-тієніл	cproCOO-
5065	iBuOCO-	ізобутеніл	EtCOO-
5144	iBuOCO-	ізобутеніл	nPrCOO-
5232	iBuOCO-	циклопропіл	cproCOO-
5495	tBuOCO-	3-фурил	EtCOO-
6522	tAmOCO-	2-фурил	EtCOO-

Приклад 3

Способами, що описані в Прикладі 1 та будь-де в цьому описі, можуть бути одержані наступні специфічні таксани, що мають структурну формулу 14, де R₁₀ є таким, як це раніше визначено, включно і таким, де R₁₀ є R_{10a}COO-, а R_{10a} є (i) заміщений чи незаміщений C₂ до C₈ алкіл, такий як етил, чи лінійний, розгалужений або циклічний пропіл, бутіл, пентил, чи гексил; (ii) заміщений чи незаміщений C₂ до C₈ алкеніл, такий як етеніл, чи лінійний, розгалужений або циклічний пропеніл, бутеніл, пентеніл, чи гексеніл; (iii) заміщений чи незаміщений C₂ до C₈ алкініл, такий як етиніл, чи лінійний або розгалужений 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 бути будь-які із за-

місників, що визначені будь-де в цьому описі як такі для заміщеного гідрокарбілу. В одному з втілень, R₁₀ може бути R_{10a}COO-, де R_{10a} є етил, лінійний, розгалужений або циклічний пропіл, лінійний або розгалужений пропеніл, ізобутеніл, фурил чи тієніл.



X ₅	X ₃	R ₁₀
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-

бензоїл	2-фурил	R _a COO-
бензоїл	3-фурил	R _a COO-
бензоїл	2-тієніл	R _a COO-
бензоїл	3-тієніл	R _a COO-
бензоїл	2-піридил	R _a COO-
бензоїл	3-піридил	R _a COO-
бензоїл	4-піридил	R _a COO-
бензоїл	ізобутеніл	R _a COO-
бензоїл	ізопропіл	R _a COO-
бензоїл	циклопропіл	R _a COO-
бензоїл	циклобутил	R _a COO-
бензоїл	циклопентил	R _a COO-
бензоїл	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-
2-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-РyCO-	циклопентил	R _a COO-
3-РyCO-	феніл	R _a COO-
4-РyCO-	2-фурил	R _a COO-
4-РyCO-	3-фурил	R _a COO-
4-РyCO-	2-тієніл	R _a COO-
4-РyCO-	3-тієніл	R _a COO-
4-РyCO-	2-піридил	R _a COO-
4-РyCO-	3-піридил	R _a COO-
4-РyCO-	4-піридил	R _a COO-
4-РyCO-	ізобутеніл	R _a COO-
4-РyCO-	ізопропіл	R _a COO-
4-РyCO-	циклопропіл	R _a COO-
4-РyCO-	циклобутил	R _a COO-
4-РyCO-	циклопентил	R _a COO-
4-РyCO-	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-птридил	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	циклопентил	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-	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-	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-фурил	EtCOO-
iBuOCO-	2-піридил	EtCOO-
iBuOCO-	3-піридил	EtCOO-
iBuOCO-	4-піридил	EtCOO-
iBuOCO-	ізопропіл	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”) R_7 є гідрокси, а R_{10} є таким, як раніше визначено, в тому числі R_{10} є $R_{10a}OCO-$, а R_{10a} є (i) заміщений чи незаміщений, переважно незаміщений, C_2 до C_8 алкіл (лінійний, розгалужений чи циклічний), такий як етил, пропіл, бутіл, пентил, чи гексил; (ii) заміщений чи незаміщений, переважно незаміщений, C_2 до C_8 алкеніл (лінійний, розгалужений чи циклічний), такий як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, чи гексеніл; (iii) заміщений чи незаміщений, переважно незаміщений, C_2 до C_8 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,

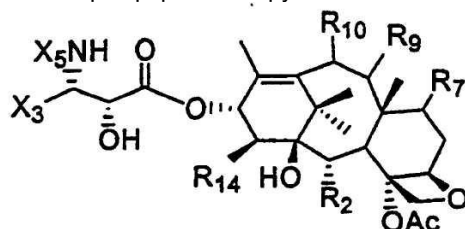
трет-бутил), R_{2a} є переважно заміщений чи неза-міщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл, а R_7 та R_{10} кожен мають бета стереохімічну конфігурацію.

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 неза-міщений 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 заміще-ний чи незаміщений фурил, тієніл, чи піридил, X_{10} є переважно заміщений чи незаміщений фурил, тієніл, піридил, феніл, чи нижчий алкіл (напри-клад, 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_9 , R_{10} можуть бути гідрокарбіл або будь-які замі-сники, що містять гетероатом, вибрані з групи, яка включає гетероцикло, алкокси, алкенокси, алкінокси, арилокси, гідрокси, захищену гідрокси, кето, ацилокси, нітро, аміно, амідо, тіол, кеталь, ацеталь, прості ефірні та складноефірні групи, але не фосфоровмісні групи.



(15)

Серії	X_5	X_3	R_{10}	R_2	R_9	R_{14}
A1	$-\text{COOX}_{10}$	гетероцикло	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A2	$-\text{COX}_{10}$	гетероцикло	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A3	$-\text{CONHX}_{10}$	гетероцикло	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A4	$-\text{COOX}_{10}$	заміщений чи незаміщений $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкіл	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A5	$-\text{COX}_{10}$	заміщений чи незаміщений $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкіл	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A6	$-\text{CONHX}_{10}$	заміщений чи незаміщений $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкіл	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A7	$-\text{COOX}_{10}$	заміщений чи незаміщений $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкеніл	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	o	H
A8	$-\text{COX}_{10}$	заміщений чи незаміщений $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкеніл	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	o	H
A9	$-\text{CONHX}_{10}$	заміщений чи незаміщений $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкеніл	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A10	$-\text{COOX}_{10}$	заміщений чи незаміщений $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкініл	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A11	$-\text{COX}_{10}$	заміщений чи незаміщений $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкініл	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	o	H
A12	$-\text{CONHX}_{10}$	заміщений чи незаміщений $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкініл	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
B1	$-\text{COOX}_{10}$	гетероцикло	$R_{10a}\text{COO}-$	$R_{2a}\text{COO}-$	O	H
B2	$-\text{COX}_{10}$	гетероцикло	$R_{10a}\text{COO}-$	$R_{2a}\text{COO}-$	O	H
B3	$-\text{CONHX}_{10}$	гетероцикло	$R_{10a}\text{COO}-$	$R_{2a}\text{COO}-$	O	H
B4	$-\text{COOX}_{10}$	заміщений чи незаміщений $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкіл	$R_{10a}\text{COO}-$	$R_{2a}\text{COO}-$	O	H
B5	$-\text{COX}_{10}$	заміщений чи незаміщений $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкіл	$R_{10a}\text{COO}-$	$R_{2a}\text{COO}-$	O	H
B6	$-\text{CONHX}_{10}$	заміщений чи незаміщений	$R_{10a}\text{COO}-$	$R_{2a}\text{COO}-$	O	H

53

75039

54

		C ₂ -C ₈ алкіл				
B7	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	o	H
B8	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	0	H
B9	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	0	H
B10	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	o	H
B11	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	0	H
B12	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	o	H
C1	-COOX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C2	-COX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C3	-CONHX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{8a} COO-	H
C4	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C5	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C6	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C7	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C8	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C9	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C10	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C11	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C12	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
D1	-COOX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D2	-COX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D3	-CONHX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D4	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D5	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D6	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D7	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D8	-COX ₁₀	заміщений чи	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H

		незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл				
D9	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D10	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D11	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D12	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
E1	-COOX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E2	-COX _ю	гетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E3	-CONHX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E4	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E5	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E6	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E7	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E8	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E9	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E10	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E11	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E12	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
F1	-COOX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F2	-COX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F3	-CONHX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F4	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F5	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F6	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F7	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F8	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F9	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H

57

75039

58

F10	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F11	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F12	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
G1	-COOX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G2	-COX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G3	-CONHX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G4	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G5	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G6	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G7	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G8	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G9	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G10	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G11	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G12	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
H1	-COOX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H2	-COX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H3	-CONHX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H4	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H5	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H6	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H7	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H8	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H9	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H10	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H11	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH

		C ₂ -C ₈ алкініл				
H12	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
I1	-COOX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I2	-COX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I3	-CONHX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
14	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
15	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
16	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
17	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
18	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
19	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
110	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
111	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
112	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
J1	-COOX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J2	-COX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J3	-CONHX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J4	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J5	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J6	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J7	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J8	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J9	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J10	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₆ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J11	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J12	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
K1	-COOX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH

61		75039		62		
K2	-COX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	ОН
K3	-CONHX ₁₀	гетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	ОН
K4	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	ОН
K5	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	ОН
K6	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкіл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	ОН
K7	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	ОН
K8	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	ОН
K9	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкеніл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	ОН
K10	-COOX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	ОН
K11	-COX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	ОН
K12	-CONHX ₁₀	заміщений чи незаміщений C ₂ -C ₈ алкініл	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	ОН

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 дода-

вали 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. Виразували 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
0499	<1
0503	<1
0517	<10
0521	<1
0536	<1
0549	<10
0550	<10
0562	<1
0578	<1
0583	<10
0596	<10
0602	<1
0611	<10
0625	<1

0634	<10
0647	12,0
0659	<1
0663	<1
0670	<1
0687	<1
0691	<1
0706	<1
0719	<10
0720	<10
0732	<10
0748	<10
0838	<1
0843	<1
0854	<1
0860	<1
0879	<1
0882	<1
0890	<1

63

0908	<1
0919	<1
0923	<1
0937	<10
0947	<1
0951	<1
0966	<10
0978	<1
0983	<1
0999	<1
1003	<1
1011	<1
1020	<1
1031	<10
1044	<1
1060	<1
1879	<10
1883	<10
1892	<1
1900	<1
1911	<10
1923	<1
1939	<1
1948	<10
1954	<1
1964	<10
1970	<10
1988	<10
2101	<1
2111	<1
2124	<10
2132	<1
2142	<1
2159	<1
2164	<1
2173	<1
2181	<10
2199	<10
2202	<1
2212	<10
2226	<1
2238	<1
2242	<10
2255	<1
2269	<1
2273	<1
2287	<1
2291	<1
2306	<10
2319	<10
2320	<1
2332	<1
2348	<1
2353	<10
2366	<1
2379	<1
2380	<1
2392	<1
2408	<1
2413	<10
2424	<10
2439	<10
2442	<1

75039

64

2455	<10
2464	<1
2472	<1
2488	<1
2499	<1
2503	<1
2511	<1
2520	<10
2781	<1
2794	<1
2802	<1
2813	<1
2826	<1
2838	<1
2844	<10
2855	<1
2869	<10
3053	<1
3071	<1
3096	<1
3102	<1
3110	<1
3129	<10
3132	<1
3148	<1
3163	<1
3204	<1
3219	<1
3222	<1
3258	<1
3265	<10
3297	<1
3314	<1
3352	<1
3361	<1
3370	<1
3408	<1
3417	<1
3425	<1
3453	<1
3482	<1
3494	<1
3513	<1
3522	<1
3535	<1
3543	<10
3588	<10
3595	<1
3603	<10
3644	<1
3656	<1
3663	<1
3677	<1
3686	<1
3693	<1
3800	<1
3818	<1
3853	<1
3866	<1
3909	<1
3938	<10
3945	<1
3957	<10

3971	<1
3982	<1
3994	<1
4051	<1
4062	<1
4112	<10
4121	<10
4190	<10
4207	<10
4329	<1
4335	<1
4344	<1
4665	<10
4704	<10
4711	<10
4720	<10
4799	<1
4808	<10
4834	<10
4888	<1
4919	<1
4944	<1
5011	<10
5040	<1
5065	<10
5144	<10
5232	<10
5495	<1
6522	<1

Приклад 6

Приготування мікстур для перорального застосування

Мікстура 1: Протипухлинну сполуку 0499 розчинили в етанолі у форму розчину, що містить 106мг сполуки на 1мл розчину. До розчину дода-

ли при помішуванні таку ж кількість розчину Кремофор EL (Cremophor® EL) з утворенням розчину, який містить 53мг сполуки 0499 на 1мл розчину. Цей розчин розбавили, використовуючи 9 масових часток сольового розчину, до форми фармацевтично прийнятної для застосування пацієнтом мікстури.

Мікстура 2: Протипухлинну сполуку 0550 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) з утворенням розчину, який містить 70мг сполуки 0550 на 1мл розчину. Цей розчин розбавили, використовуючи 9 масових часток сольового розчину, до форми фармацевтично прийнятної для застосування пацієнтом мікстури.

Мікстура 3: Протипухлинну сполуку 0611 розчинили в етанолі у форму розчину, що містить 150мг сполуки на 1мл розчину. До розчину додали при помішуванні таку ж кількість розчину Кремофор EL (Cremophor® EL) з утворенням розчину, який містить 75мг сполуки 0611 на 1мл розчину. Цей розчин розбавили, використовуючи 9 масових часток сольового розчину, до форми фармацевтично прийнятної для застосування пацієнтом мікстури.

Мікстура 4: Протипухлинну сполуку 0748 розчинили в етанолі у форму розчину, що містить 266мг сполуки на 1мл розчину. До розчину додали при помішуванні таку ж кількість розчину Кремофор EL (Cremophor® EL) з утворенням розчину, який містить 133мг сполуки 0748 на 1мл розчину. Цей розчин розбавили, використовуючи 9 масових часток сольового розчину, до форми фармацевтично прийнятної для застосування пацієнтом мікстури.