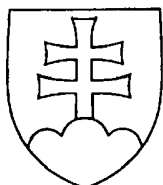


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **2. 2. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/179 782**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **2. 2. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 7. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **7/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/US01/03623**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/57032**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1369-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D409/12,
A61K 31/335,
A61P 35/00**

(71) Prihlasovateľ: **Florida State University Research Foundation, Inc., Tallahassee, FL, US;**

(72) Pôvodca: **Holton Robert A., Tallahassee, FL, US;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Taxány substituované v polohe C10 esterovou skupinou**

(57) Anotácia:
Sú opísané taxány, ktoré majú esterový substituent C(10)
a hydroxylový substituent C(7) a rad C(2), C(9), C(14)
a substituenty s bočným reťazcom. Sú využiteľné ako pro-
tinádorové činidlá.

01-3010-01-Če

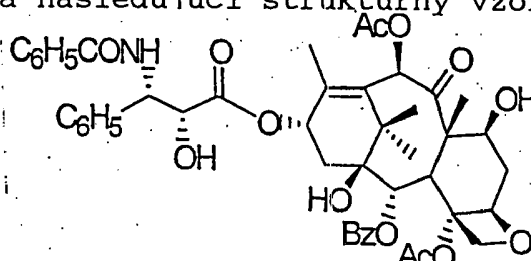
Taxány substituované v polohe C10 esterovou skupinou

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových taxánov, ktoré majú výnimočné využitie ako protinádorové činidlá.

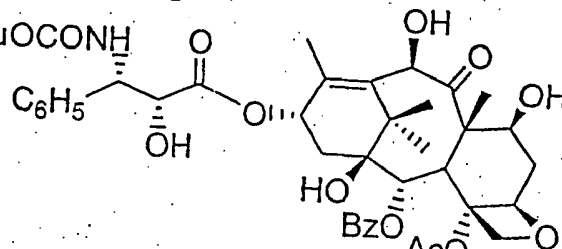
Doterajší stav techniky

Taxánová rodina terpénov, ktorej členovia sú baccatín III a taxol, sú predmetom zvláštného záujmu, ako v biologických, tak v chemických oblastiach. Taxol samotný sa používa ako chemoterapeutické činidlo proti rakovine a vykazuje široké spektrum aktivity pri inhibícii nádorov. Taxol má konfigurácie 2 R, 3 S a má nasledujúci štruktúrny vzorec:



kde Ac je acetyl

Colin a kol., v US patente 4 814 470 uvádza, že určité taxolové analógy majú aktivitu podstatne väčšiu ako taxol. Jeden z týchto analógov, všeobecne uvádzaný ako docetaxel má nasledujúci štruktúrny vzorec:



Hoci sú taxol a docetaxel užitočné chemoterapeutické činidlá, existujú obmedzenia v ich účinnostiach, vrátane obmedzenej účinnosti proti niektorým typom rakovín a toxicite

pri podaní subjektom v rôznych dávkach. Preto existuje potreba ďalších chemoterapeutických činidiel so zlepšenou účinnosťou a nižšou toxicitou.

Podstata vynálezu

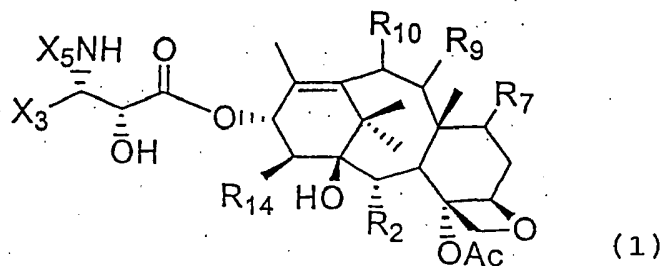
Medzi predmety predkladaného vynálezu patria zaistenia taxánov, ktoré vykazujú, v porovnaní s taxolom a docetaxelom lepšiu účinnosť ako protinádorové činidlá a s prihliadnutím na toxicitu. Všeobecne, tieto taxány obsahujú esterový substituent, iný ako formiát, acetát alebo heterosubstituovaný acetát v polohe C-10, hydroxylový substituent v polohe C-7 a rad C-3' substituentov.

Stručne, predkladaný vynález je zameraný na taxánové zlúčeniny samotné, farmaceutické kompozície obsahujúce taxán a farmaceuticky prijateľný nosič a spôsoby podania.

Ďalšie predmety a rysy predkladaného vynálezu budú jasné z opisu, ktorý je uvedený ďalej.

Podrobný opis výhodných realizácií.

V jednej realizácii predkladaného vynálezu taxány podľa vynálezu zodpovedajú všeobecnému vzorcu 1:



kde

- R_2 je acyloxy ,
 R_7 je hydroxy ,
 R_9 je keto, hydroxy alebo acyloxy,
 R_{10} je $R_{10}COO^-$,
 R_{10a} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl alebo heterocyklo, kde uvedený hydrokarbyl alebo substituovaný hydrokarbyl obsahuje atómy v alfa a beta polohách vzhľadom na atóm uhlíka, ktorý je substituovaný skupinou R_{10a} ,
 R_{14} je vodíka alebo hydroxy,
 X_3 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, alkynyl, fenyl alebo heterocyklo, kde alkyl obsahuje aspoň dva atómy uhlíka,
 X_5 je $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ alebo $-CONHX_{10}$,
 X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl alebo heterocyklo,
Ac je acetyl,
 R_7 , R_9 a R_{10} majú nezávisle alfa alebo beta stereochemickú konfiguráciu.

V jednej realizácii, R_2 je ester ($R_{2a}C(O)O^-$), karbamát ($R_{2a}R_{2b}NC(O)O^-$), karbonát ($R_{2a}OC(O)O^-$) alebo tiokarbamát ($R_{2a}SC(O)O^-$, kde R_{2a} a R_{2b} sú nezávisle vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl alebo heterocyklo. Vo výhodnej realizácii je R_2 ester ($R_{2a}C(O)O^-$), kde R_2 je arylová alebo heteroaromatická skupina. V ďalšom výhodnom realizovaní je R_{2a} ester ($R_{2a}C(O)O^-$), kde R_{2a} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, furyl, tienyl alebo pyridyl. V jednej zvlášť výhodnej realizácii je R_2 benzyloxyskupina.

Aj keď R_9 je v jednej realizácii vynálezu keto, v ďalších realizovaniach môže R_9 mať alfa alebo beta stereochemickú konfiguráciu, výhodne beta stereochemickú konfiguráciu a môže byť napríklad α - alebo β -hydroxy alebo α - alebo β -

acyloxy. Napríklad, ak je R_9 acyloxy, môže byť ester ($R_{9a}C(O)O-$), karbamát ($R_{9a}R_{9b}NC(O)O-$), karbonát ($R_{9a}OC(O)O-$) alebo tiokarbamát ($R_{9a}SC(O)O-$), kde R_{9a} a R_{9b} sú nezávisle vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl alebo heterocyklo. Ak je R_9 ester ($R_{9a}C(O)O-$), R_{9a} je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný alkenyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo substituovaná alebo nesubstituovaná heteroaromatická skupina. Ešte výhodnejšie R_9 je ester ($R_{9a}C(O)O-$), kde R_{9a} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, substituovaný alebo nesubstituovaný tienyl alebo substituovaný alebo nesubstituovaný pyridyl. V jednej realizácii R_9 je ($R_{9a}C(O)O-$, kde R_{9a} je metyl, etyl, propyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický), butyl, (priamy, rozvetvený alebo cyklický), pentyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický) alebo hexyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický). V ďalšej realizácii R_9 je ($R_{9a}C(O)O-$), kde R_{9a} je substituovaný metyl, substituovaný etyl, substituovaný propyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický), substituovaný butyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický), substituovaný pentyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický) alebo substituovaný hexyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický), kde sú substituenty vybraté zo skupiny, ktorú tvorí heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chránený hydroxy, keto, acyloxy, nitro, amíno, amido, tiol, ketal, acetal, ester a éterová časť, nie však časť obsahujúca fosfor.

V jednej realizácii je R_{10} skupina $R_{10a}COO-$, kde R_{10a} je (i) substituovaný alebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický), ako je etyl, propyl, butyl, pentyl alebo hexyl, (ii) substituovaný alebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkenyl (priamy, rozvetvený alebo

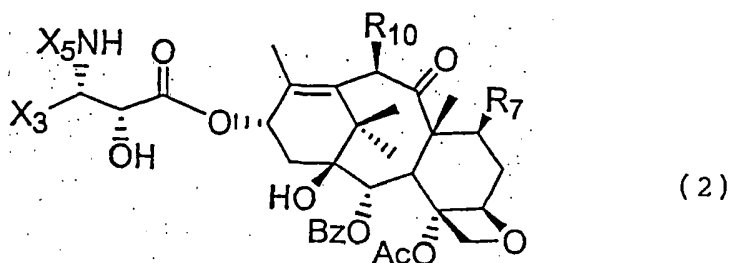
cyklický), ako je etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl alebo hexenyl, (iii) substituovaný alebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkynyl (priamy alebo rozvetvený), ako je etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl alebo hexynyl, (iv) substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, alebo (v) substituovaná alebo nesubstituovaná heteroaromatická časť, ako je furyl, tienyl alebo pyridyl. Substituenty môžu byť hydrokarbyl alebo akýkoľvek heteroatóm, obsahujúci substituenty identifikované v tomto opise pre substituovaný hydrokarbyl. Vo výhodnej realizácii R_{10a} je etyl, priamy, rozvetvený alebo cyklický propyl, priamy, rozvetvený alebo cyklický butyl, priamy, rozvetvený alebo cyklický hexyl, priamy alebo rozvetvený propenyl, izobutenyl, furyl alebo tienyl. V ďalšej realizácii R_{10a} je substituovaný etyl, substituovaný propyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický), substituovaný propenyl (priamy alebo rozvetvený), substituovaný izobutenyl, substituovaný furyl alebo substituovaný tienyl, kde sú substituenty vybraté zo skupiny, ktorú tvorí heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chránený hydroxy, acyloxy, nitro, amíno, amido, tiol, ketal, acetal, ester a éterová časť, nie však časť obsahujúca fosfor.

Príklady substituentov X_3 zahŕňajú substituovaný alebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkenyl, substituovaný alebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkynyl, substituovanú alebo nesubstituovanú heteroaromatickú skupinu obsahujúcu 5 až 6 atómov v kruhu, a substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl. Výhodné príklady substituentov X_3 zahŕňajú substituovaný alebo nesubstituovaný etyl, propyl, butyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl, izobutenyl, furyl, tienyl a pyridyl.

Príklady substituentov X_5 zahŕňajú $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$

alebo $-\text{CONHX}_{10}$, kde X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, fenyl alebo heteroaromatická skupina. Výhodné príklady substituentov X_5 zahŕňajú $-\text{COX}_{10}$, $-\text{COOX}_{10}$ alebo CONHX_{10} , kde X_{10} je (i) substituovaný alebo nesubstituovaný C_1 až C_8 alkyl, ako substituovaný alebo nesubstituovaný metyl, etyl, propyl, (priamy rozvetvený alebo cyklický), butyl, (priamy, rozvetvený alebo cyklický), pentyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický) alebo hexyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický), (ii) substituovaný alebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkenyl ako je substituovaný alebo nesubstituovaný etenyl, propenyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický), butenyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický), pentenyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický) alebo hexenyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický), (iii) substituovaný alebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkynyl ako je etynyl, propynyl (priamy alebo rozvetvený), butynyl (priamy alebo rozvetvený), pentynyl (priamy alebo rozvetvený) alebo hexynyl (priamy alebo rozvetvený), (iv) substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, alebo (v) substituovaná alebo nesubstituovaná heteroaromatická skupina, ako je furyl, tienyl alebo pyridyl, kde substituenty sa vyberú zo skupiny, ktorú tvoria heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chránený hydroxy, keto, acyloxy, nitro, amíno, amido, tiol, ketal, acetal, ester a éterová časť, nie však časť obsahujúca fosfor.

V jednej realizácii taxány podľa vynálezu zodpovedajú všeobecnému vzorcu 2:



kde

R_7 je hydroxy,

R_{10} je $R_{10}COO-$,

X_3 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, alkynyl alebo heterocyklo, kde alkyl obsahuje aspoň dva atómy uhlíka,

X_3 je $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ alebo $-CONHX_{10}$, a

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl alebo heterocyklo, a

R_{10a} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl alebo heterocyklo, kde uvedený hydrokarbyl alebo substituovaný hydrokarbyl obsahuje atómy v alfa a beta polohách vzhľadom na atóm uhlíka, ktorý je substituovaný skupinou R_{10a} ,

Bz je benzoyl, a

Ac je acetyl.

Napríklad v tejto výhodnej realizácii, kde taxán zodpovedá všeobecnému vzorcu 2, R_{10a} môže byť substituovaný alebo nesubstituovaný etyl, propyl alebo butyl, výhodnejšie substituovaný alebo nesubstituovaný etyl alebo propyl, ešte výhodnejšie substituovaný alebo nesubstituovaný etyl a ešte výhodnejšie nesubstituovaný etyl. Keď sa zvolí R_{10a} z tejto skupiny, v jednom výhodnom realizovaní X_3 sa zvolí zo skupiny, ktorú tvorí substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, fenyl alebo heterocyklo, výhodnejšie substituovaný alebo nesubstituovaný alkenyl, fenyl alebo heterocyklo, ešte výhodnejšie substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl alebo heterocyklo a ešte výhodnejšie heterocyklo, ako je furyl, tienyl alebo pyridyl. Keď R_{10a} a X_3 sa vyberú z tejto skupiny, v jednej realizácii X_5 sa zvolí z $-COX_{10}$, kde X_{10} je fenyl, alkyl alebo heterocyklo, výhodnejšie fenyl. Alternatívne, ak R_{10a} a X_3 sa zvolia z

tejto skupiny, v jednej realizácii X_5 sa zvolí z $-\text{COX}_{10}$, kde X_{10} je fenyl, alkyl alebo heterocyklo, výhodnejšie fenyl, alebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$, kde X_{10} je alkyl, výhodnejšie terc-butyl. Medzi výhodnejšiu realizáciu patria taxány zodpovedajúce všeobecnému vzorcu 2, kde (i) X_5 je $-\text{COOX}_{10}$, kde X_{10} je terc-butyl alebo X_5 je $-\text{COX}_{10}$, kde X_{10} je fenyl, (ii) X_3 je substituovaný alebo nesubstituovaný cykloalkyl, alkenyl, fenyl alebo heterocyklo, výhodnejšie substituovaný alebo nesubstituovaný izobutenyl, fenyl, furyl, tienyl alebo pyridyl, ešte výhodnejšie nesubstituovaný izobutenyl, furyl, tienyl alebo pyridyl, a (iii) R_{7a} je nesubstituovaný metyl, etyl alebo propyl, výhodnejšie metyl alebo etyl.

K výhodným realizáciám patria taxány, zodpovedajúce štruktúrnym všeobecným vzorcom 1 alebo 2, kde R_{10} je $R_{10a}\text{COO}-$, kde R_{10a} je etyl. V tejto realizácii X_3 je výhodnejšie cykloalkyl, izobutenyl alebo heterocyklo, výhodnejšie heterocyklo, ešte výhodnejšie furyl, tienyl alebo pyridyl, a X_5 je výhodnejšie benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl. V jednom alternatívnom realizovaní X_3 je heterocyklo, X_5 je benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl, ešte výhodnejšie terc-butoxykarbonyl, R_2 je benzoyl, R_9 je keto a R_{14} je vodík. V ďalšej alternatíve tejto realizácie X_3 je heterocyklo, X_5 je benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl, ešte výhodnejšie terc-butoxykarbonyl, R_2 je benzoyl, R_9 je keto a R_{14} je vodík. V ďalšom alternatívnom realizovaní X_3 je heterocyklo, X_5 je benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-bu -

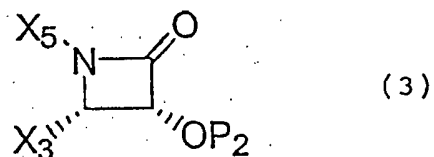
toxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl, ešte výhodnejšie terc-butoxykarbonyl, R_2 je benzoyl, R_9 je keto a R_{14} je hydroxy. V ďalšom alternatívnom realizovaní tohto vynálezu X_3 je heterocyklo, X_5 je benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl, ešte výhodnejšie terc-butoxykarbonyl, R_2 je benzoyl, R_9 je hydroxy a R_{14} je hydroxy. V nasledujúcej alternatíve tejto realizácie X_3 je heterocyklo, X_5 je benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl, ešte výhodnejšie terc-butoxykarbonyl, R_2 je benzoyl, R_9 je hydroxy a R_{14} je vodík. V ďalšom alternatívnom realizovaní tohto vynálezu X_3 je heterocyklo, X_5 je benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl, ešte výhodnejšie terc-butoxykarbonyl, R_2 je benzoyl, R_9 je acyloxy a R_{14} je hydroxy. V nasledujúcej alternatíve tejto realizácii X_3 je heterocyklo, X_5 je benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl, ešte výhodnejšie terc-butoxykarbonyl, R_2 je benzyl, R_9 je acyloxy a R_{14} je vodík. V každej alternatíve tejto realizácie, ak má taxán štruktúru 1, R_7 a R_{10} , môže mať beta stereochemickú konfiguráciu, R_7 a R_{10} môže mať alfa stereochemickú konfiguráciu, R_7 môže mať alfa stereochemickú konfiguráciu, kým R_{10} má beta stereochemickú konfiguráciu alebo R_7 môže mať beta stereochemickú konfiguráciu, pokiaľ R_{10} má alfa stereochemickú konfiguráciu.

Medzi výhodné realizácie tohto vynálezu patria tiež taxány, zodpovedajúce štruktúrnym všeobecným vzorcom 1 alebo 2, kde R_{10} je $R_{10a}COO^-$, kde R_{10a} je propyl. V tejto realizácii X_3 je výhodnejší cykloalkyl, izobutenyl, fenyl,

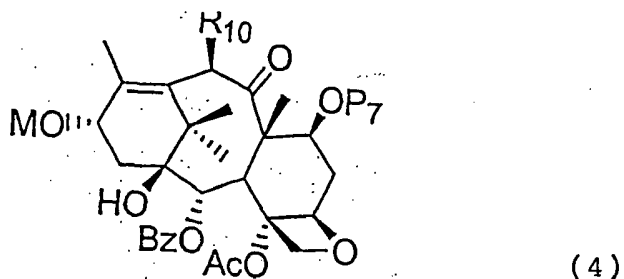
substituovaný fenyl, ako je p-nitrofenyl alebo heterocyklo, výhodnejšie heterocyklo, ešte výhodnejšie furyl, tienyl alebo pyridyl, a X_5 je výhodnejší benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl. V jednej alternatíve tejto realizácie X_3 je heterocyklo, X_5 je benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl, ešte výhodnejšie terc-butoxykarbonyl, R_2 je benzoyl, R_9 je keto a R_{14} je vodík. V ďalšej alternatíve tejto realizácie X_3 je heterocyklo, X_5 je benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl, ešte výhodnejšie terc-butoxykarbonyl, R_2 je benzoyl, R_9 je keto a R_{14} je vodík. V nasledujúcej alternatíve tejto realizácie X_3 je heterocyklo, X_5 je benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl, ešte výhodnejšie terc-butoxykarbonyl, R_2 je benzoyl, R_9 je keto a R_{14} je hydroxy. V ďalšej alternatíve tejto realizácie X_3 je heterocyklo, X_5 je benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl, ešte výhodnejšie terc-butoxykarbonyl, R_2 je benzoyl, R_9 je hydroxy a R_{14} je hydroxy. V ďalšej alternatíve tejto realizácie X_3 je heterocyklo, X_5 je benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl, ešte výhodnejšie terc-butoxykarbonyl, R_2 je benzoyl, R_9 je hydroxy a R_{14} je vodík. V nasledujúcej alternatíve tejto realizácie X_3 je heterocyklo, X_5 je benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyloxykarbonyl, ešte výhodnejšie terc-butoxykarbonyl, R_2 je benzoyl, R_9 je acyloxy a R_{14} je hydroxy. V nasledujúcej

alternatíve tejto realizácie X_3 je heterocyklo, X_5 je benzoyl, alkoxykarbonyl alebo heterocyklokarbonyl, výhodnejšie benzoyl, terc-butoxykarbonyl alebo terc-amyl-
loxykarbonyl, ešte výhodnejšie terc-butoxykarbonyl, R_2 je benzyl, R_9 je acyloxy a R_{14} je vodík. V každej z alternatív tejto realizácie, ak má taxán štruktúru 1, R_7 a R_{10} môže mať beta stereochemickú konfiguráciu, R_7 a R_{10} môže mať alfa stereochemickú konfiguráciu, R_7 môže mať alfa stereochemickú konfiguráciu, kým R_{10} má beta stereochemickú konfiguráciu alebo R_7 môže mať beta stereochemickú konfiguráciu, kým R_{10} má alfa stereochemickú konfiguráciu.

Taxány majúce všeobecný vzorec 1 sa môžu pripraviť tak, že sa na β -laktám pôsobí alkoxidom, ktorý má taxánové tetracyklické jadro a C-13 substituent kovového oxidu za vzniku zlúčenín majúcich β -amidový esterový substituent v C-13 (ako opísal podrobne Holton v US patente 5 466 834) a následne odstránením skupín chrániacich hydroxylovú skupinu. β -laktám má nasledujúci štruktúrny vzorec 3:



kde P_2 je chrániaca skupina hydroxylovej skupiny a X_3 a X_5 majú význam definovaný vyššie a alkoxid má všeobecný vzorec 4:



kde M je kov alebo amónium, P_{10} je skupina chrániaca hydroxylovú skupinu a R_{10} má význam uvedený vyššie.

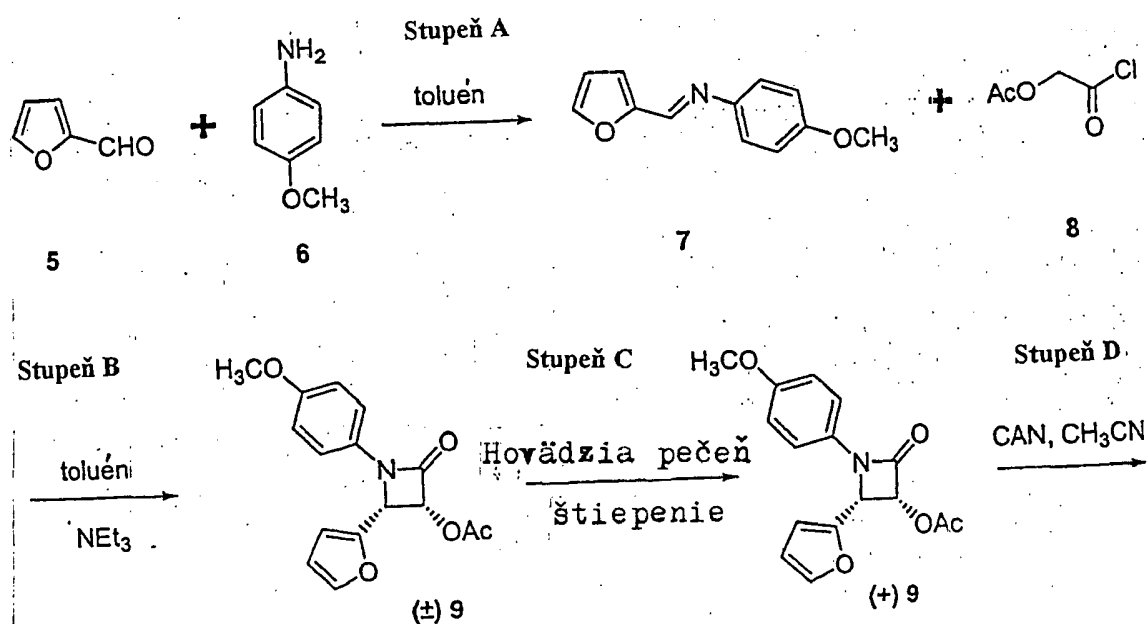
Alkoxid 4 sa môže pripraviť z 10-deacetylbaecatínu III (alebo jeho derivátu) selektívnym chránením C(7) hydroxylovej skupiny a potom esterifikáciou C(10) hydroxylovej skupiny a následným spracovaním s kovovým amidom. V jednej realizácii predkladaného vynálezu C(7) hydroxylová skupina 10-deacetylbaecatínu III sa selektívne chráni silylovou skupinou, ako opísal Denis a kol. (J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5917). Silylačné činidlá sa môžu použiť samostatné, alebo v kombinácii s katalytickým množstvom bázy, ako je báza alkalického kovu.

Alternatívne, C(10) hydroxylová skupina taxánu sa môže selektívne acylovať v neprítomnosti bázy, ako to opísal napríklad Holton a kol., prihláška PCT WO 99/09021. Acylačné činidlá, ktoré sa môžu použiť na selektívnu acyláciu C(10) hydroxylovej skupiny taxánu, zahŕňajú substituované alebo nesubstituované alkyl alebo arylanhydridy. Aj keď acylácia C(10) hydroxylovej skupiny taxánu bude prebiehať pre mnohé acylačné činidlá adekvátnou rýchlosťou, bolo zistené, že reakčná rýchlosť sa môže zvýšiť použitím Lewisovej kyseliny v reakčnej zmesi. Výhodné Lewisove kyseliny zahŕňajú chlorid zinočnatý, chlorid cíničitý, chlorid ceritý, chlorid medný, chlorid lantanitý, chlorid disprozitý a chlorid iterbitý. V prípade, že acylačným činidlom je anhydrid, zvlášť výhodný je chlorid zinočnatý a chlorid ceritý.

Deriváty 10-acylbaecatínu III, ktorý má alternatívne substituenty v C(2), C(9) a C(14) a spôsob ich prípravy, sú známe zo stavu techniky. Taxánové deriváty, ktoré majú acyloxylové substituenty iné ako benzyloxy v C(2), sa môžu pripraviť napríklad ako opísal Holton a kol., US patent č. 5 728 725,

alebo Kingston a kol., US patent č. 6 002 023. Taxány, ktoré majú acyloxylové alebo hydroxylové substituenty v C(9) namiesto ketoskupiny sa môžu pripraviť napríklad ako opísal Holton a kol., US patent č. 6 011 056 alebo Gunawardana a kol., US patent č. 5 352 806. Taxány, ktoré majú beta hydroxylový substituent v C(14), sa môžu pripraviť z v prírode sa vyskytujúceho 14-hydroxy-10-deacetylbatatínu III.

Spôsoby prípravy a štiepenie β -laktámového východiskového materiálu sú všeobecne dobre známe. Napríklad β -laktam sa môže pripraviť ako opísal Holton, US patent č. 5 430 160 a vzniknuté enantiomérene zmesi β -laktámov sa môžu opäť štiepiť stereoselektívnou hydrolýzou s použitím lipázy alebo enzýmu, ako opísal Patel napríklad v U.S. patente č. 5 879 929, Patel v US patente 5 567 614 alebo pečenevého homogenátu, ako je opísané napríklad v prihláške PCT č. 00/41204. Vo výhodnej realizácii, v ktorom β -laktam je furyl substituovaný v polohe C(4), sa β -laktam môže pripraviť, ako je ilustrované v nasledujúcej reakčnej schéme:



však s obmedzením orálne, parenterálne (napríklad intravenózne, intraarteriálne, subkutánne, rektálne, intramuskulárne, intraorbitálne, intrakapsulárne, intraspínálne, intraperitoneálne alebo intrasternálne), topické (nazálne, transdermálne, intraokulárne), intravezikálne, intratekálne, enterálne, pulmonárne, intralymfatické, intrakavitálne, vaginálne, transuretrálne , intradermálne aurálne, intramamárne, bukálne, ortotopické, intratracheálne, intralezionálne, perkutánne, endoskopikálne, transmukozálne, sublinguálne a intratestinálne podanie.

Farmaceuticky prijateľné nosiče na použitie v kompozíciách podľa vynálezu sú odborníkovi dobre známe a sú vybraté podľa radu faktorov: konkrétne použitie protinádorovej zlúčeniny a jej koncentrácie, stabilite a stanovenej biologickej dostupnosti, od choroby alebo stavu, ktorý má byť kompozíciou liečený, od subjektu, jeho veku, veľkosti a od všeobecného stavu a od cesty podania. Vhodné nosiče odborník ľahko určí (viď napríklad J.G. Nairn: Remington's Pharmaceutical Science (A.Gennaro, vyd.), Mack Publishing Co., Easton, Pa., (1985), str. 1492- 1517).

Kompozície sú výhodne formulované ako tablety, dispergovateľné prášky, pilulky, kapsuly, gélové kapsuly, lipozómy, granuly, roztoky, suspenzie, emulzie, sirupy, elixíry, pastilky, dražé, tabletky alebo akákoľvek dávková forma, ktorá sa môže podávať orálne. Techniky a kompozície na prípravu orálnych dávkových foriem sú opísané v nasledujúcich odkazoch : 7 Modern Pharmaceutics, kapitola 9 a 10 (vyd. Banker & Rhodes, 1979), Lieberman a kol., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981) a Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2. vydanie (1976).

Kompozície podľa vynálezu na orálne podanie obsahujú

účinné množstvo protinádorovej zlúčeniny podľa vynálezu vo farmaceuticky prijateľnom nosiči. Vhodné nosiče na pevné dávkové formy zahŕňajú cukry, škroby a iné konvenčné látky, včítane laktózy, mastiku, sacharózy, želatíny, karboxy - metylcelulózy, agaru, manitolu, sorbitolu, fosforečnanu vápenatého, uhličitanu vápenatého, uhličitanu sodného, kaolínu, kyseliny algínovej, agátu, kukuričného škrobu, zemiakového škrobu, sodného sacharínu, uhličitanu horečnatého, tragantu, mikrokryštalickej celulózy, koloidného oxidu kremičitého, sodnej kroskarmelózy, stearátu horečnatého a kyseliny stearovej. Ďalej pevné látkové formy môžu byť nepotiahnuté, alebo môžu byť potiahnuté známymi technikami s cieľom predĺženia ich rozpadu a absorpcie.

Protinádorové zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú tiež výhodne formulované na parenterálne podanie, napríklad pre injekcie intravenóznou, intraarteriálnou, subkutánnou, rektálnou, intramuskulárnou, intraorbitálnou, intrakapsulárnou, intraspinálnou, intraperitoneálnou alebo intrasternálnou cestou. Kompozície podľa vynálezu na parenterálne podanie obsahujú účinné protinádorové množstvo protinádorovej zlúčeniny vo farmaceuticky prijateľnom nosiči. Dávkové formy vhodné na parenterálne podanie zahŕňajú roztoky, suspenzie, disperzie, emulzie alebo akúkoľvek dávkovú formu, ktorá sa môže podať parenterálne. Techniky a prostriedky na prípravu parenterálnych dávkových foriem sú v odbore známe.

Vhodné nosiče používané pri formulácii kvapalných dávkových foriem zahŕňajú nevodné, farmaceuticky prijateľné polárne rozpúšťadlá, ako sú oleje, alkoholy, amidy, estery, étery, ketóny, uhľovodíky a ich zmesi, taktiež vodu, fyziologické roztoky, roztoky dextrózy (napríklad DW5), elektrolytové roztoky alebo akékoľvek ďalšie vodné, farmaceuticky prijateľné kvapaliny.

Vhodné nevodné, farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlá zahŕňajú, nie však s obmedzením, alkoholy (napríklad formálny α -glycerol, formálny β -glycerol, 1,3-butylénglykol, alifatické alebo aromatické alkoholy obsahujúce 2 až 30 atómov uhlíka, ako je metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, terc-butanol, hexanol, oktanol, amylénhydrát, benzylalkohol, glycerín (glycerol), glykol, hexylénglykol, tetrahydrofurylalkohol, laurylalkohol, cetylalkohol, estery mastných alkoholov a mastných kyselín, ako sú polyalkylénglykoly (napríklad polypropylénglykol, polyetylénglykol), sorbitan, sacharóza a chloesterol), amidy (napríklad dimetylacetamid (DMA), benzylbenzoát DMA, dimetylformamid, N-(β -hydroxyetyl)laktamid, N,N-dimetylacetamid amidy, 2-pyrolidinon, 1-metyl-2-pyrolidinon alebo polyvinylpyrolidinon), estery (napríklad 1-metyl-2-pyrolidinon, 2-pyrolidinon, acetátové estery, ako monoacetín, diacetín a triacetín, alifatické alebo aromatické estery, ako etylkarpylát alebo oktaonát, alkyloléat, benzylbenzoát, benzylacetát, dimethylsulfoxid (DMSO), estery glycerínu, ako mono, di alebo triglyceríncitráty alebo tartráty, etylbenzoát, etylacetát, etylkarbonát, etyllaktát, etyloléat, estery mastnej kyseliny a sorbitanu, estery mastnej kyseliny odvodené od PEG, glycerylmonostearát, glyceridové estery, ako mono, di a triglyceridy, estery mastnej kyseliny, ako izopropylmyristát, estery mastnej kyseliny odvodené od PEG ako PEG-hydroxyoléat, PEG-hydroxystearát, N-metylpyrolidinon, pluronic 60, polyestery odvodené od polyoxyetylovaného sorbitolu a kyseliny olejovej, ako poly(etoxylovaný)₃₀₋₆₀ sorbitolpoly(oléat)₂₋₄, poly(oxyetylén)₁₅₋₂₀monooléat, poly(oxyetylén)₁₅₋₂₀ mono-12-hydroxystearát a poly(oxyetylén)₁₅₋₂₀monoricioleát, polyoxyetylénové sorbitánové estery, ako polyoxyetylénsorbitanmonooleát, polyoxyetylén-sorbitanmono palmitát, polyoxyetylén-sorbitanmonolaurát, polyoxyetylén-sorbitanmonostearát a Polysorbát[®] 20, 40, 60 alebo 80

od ICI Americas, Wilmington, DE, polyvinylpyrolidon, alkylenoxylové modifikované estery mastných kyselín, ako polyoxyl 40- hydrogénovaný ricínový olej, polyoxyetylované ricínové oleje (napríklad roztok Cremophor[®] EL alebo roztok Cremophor[®] RH 40), sacharidové estery mastných kyselín (napríklad kondenzačný produkt monosacharidu (napríklad pentóza, ako ribóza, ribulóza, arabinóza, xylóza, lyxóza a xylulóza, hexóza, ako glukóza, fruktóza, galaktóza, manóza a sorbóza, trisóza, tetróza, heptóza a októza), disacharidu (napríklad sacharóza, maltóza, laktóza a trehalóza) alebo oligosacharidu alebo jeho zmesi s C_4 - C_{22} mastnými kyselinami (napríklad nasýtené mastné kyseliny, ako je kyselina kaprylová, kyselina kaprinová, kyselina laurová, kyselina myristová, kyselina palmitová a kyselina stearová, a nenasýtenými mastnými kyselinami, ako je kyselina palmitolejová, kyselina olejová, kyselina elaidová, kyselina eruková a kyselina linoleová)) alebo steroidné estery), alkyl, aryl alebo cyklické étery, obsahujúce 20 až 30 atómov uhlíka (napríklad dietyléter, tetrahydrofuran, dimetylizosorbit, dietylénglykolmonoetyléter), glykofurol (tetrahydrofurylalkoholpolyetylénglykoléter) ketóny obsahujúce 3 až 30 atómov uhlíka (napríklad acetón, metyletylketón, metylizobutylketón), alifatické, cykloalifatické alebo aromatické uhľovodíky obsahujúce 4 až 30 atómov uhlíka (napríklad benzén, cyklohexán, dichlórmétán, dioxolány, hexán, n-dekán, N-dodekan, n-hexán, sulfolan, tetrametylénsulfón, tetrametylénsulfoxid, toluén, dimetylsulfoxid (DMSO) alebo tetrametylénsulfoxid), oleje minerálneho, rastlinného, živočíšneho, esenciálneho alebo syntetického pôvodu (napríklad minerálne oleje, ako sú alifatické uhľovodíky alebo uhľovodíky na báze vosku, aromatické uhľovodíky, zmiešané alifatické a aromatické uhľovodíky a rafinovaný parafínový olej, rastlinné oleje ako

ľanový, tungový, saflorový, sójový, ricínový, bavlnený, podzemnicový, repkový, kokosový, palmový, olivový, kukuričný, olej z kukuričných klíčkov, sezamový, a olej z podzemnice olejnej, tiež glyceridy, ako sú mono-, di-, alebo triglyceridy, živočíšne oleje a rybacie oleje, morský olej, spermacetový olej, rybí tuk, skvalanový olej, skvalénový olej, olej zo žraločej pečene, olejový olej a polyoxyetylovaný ricínový olej), alkyl alebo arylhalogenidy obsahujúce 1 až 30 atómov uhlíka a prípadne viac ako jeden halogénový substituent, metylénchlorid, monoetanolamín, ropný benzín, trolamín, omega-3 polynenasýtené kyseliny (napríklad kyselina alfa-linoleová, ikosapentaneová kyselina, dokosapenteneová kyselina alebo dokosahexaneová kyselina), polyglykolester 12-hydroxystearovej kyseliny a polyetylén - glykolu (Solutol[®] HS-15 od BASF, Ludwigshafen, Nemecko), polyoxyetylénglycerol, laurát sodný, oleát sodný alebo sorbitanmonooleát.

Ďalšie farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlá na použitie v predkladanom vynáleze sú odborníkom známe a sú identifikované v The Chemoterapy Source Book (Williams & Wilkens Publishing), The Handbook of Pharmaceutical Excipients, (American Pharmaceutical Association, Washington, D.S. a The Pharmaceutical Society of Great Britain, Londýn, V. Británia, 1968), Modern Pharmaceutics, (G.Banker a kol., 3. vyd) (Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1995), The Pharmacological Basis of Therapeutics (Goodman & Gilman, McGraw Hill Publishing), Pharmaceutical Dosage Forms (H. Lieberman a kol., vyd.,) (Marcel Dekker, Inc. New York, New York, 1980), Remington's Pharmaceutical Sciences (A Gennaro, vyd., 19. vyd.) (Mack Publishing, Easton, PA, 1995), The United States Pharmacopeia 24, The National Formulary 19, (National Publishing, Philadelphia, PA, 2000), A.J. Spiegel a kol., a

Use of Nonaqueous Solvents in Parenteral Products, JOURNAL of PHARMACEUTICAL SCIENCES, diel 52, č. 10, str. 917-927 (1963).

Výhodné rozpúšťadlá zahŕňajú tie, o ktorých je známe, že stabilizujú protinádorové zlúčeniny, ako sú oleje bohaté na triglyceridy, napríklad saflorový olej, sójový olej alebo ich zmesi a alkylénoxylové modifikované estery mastných kyselín, ako je polyoxyl 40 hydrogénovaný ricínový olej a polyoxyetylované ricínové oleje (napríklad roztok Cremophor RH 40). Komerčne dostupné triglyceridy zahŕňajú emulgovaný sójový olej Intralipid® (Kabi-Pharmacia Inc., Stockholm, Švédsko), emulziu Nutralipid® (McGaw, Irvine, Kalifornia) 20 % emulziu Liposyn II (20 % mastný emulzný roztok obsahujúci 100 mg saflorového oleja, 100 mg sójového oleja, 12 mg vaječných fosfatidov a 25 mg glycerínu na ml roztoku, Abbot laboratories, Chicago Illinois), 2 % emulziu Liposyn® III (2 % mastný emulzný roztok obsahujúci 100 mg saflorového oleja, 100 mg sójového oleja, 12 mg vaječných fosfatidov a 25 mg glycerínu na ml roztoku, Abbot Laboratories, Chicago Illinois), prírodné alebo syntetické deriváty glycerolu obsahujúce dokosaheptaenoylovú skupinu v úrovniach medzi 25 % a 100 % hmotn., vzhľadom na celkový obsah mastnej kyseliny (Dhasco® (od Martek Biosciences Corp., Kolumbia, MD), DHA Maguro® (od Daito Enterprises, Los Angeles, CA), Soyacal® a Travemulsion®. Výhodné rozpúšťadlo na použitie na rozpúšťanie protinádorovej zlúčeniny za vzniku roztokov, emulzií a pod. je etanol.

Do kompozícií podľa vynálezu môžu byť začlenené na rôzne účely, známe vo farmaceutickom priemysle ďalšie minoritné látky. Tieto zložky budú prepožičovať vlastnosti, ktoré zvyšujú prenikanie protinádorovej zlúčeniny v mieste podania, chrániť stabilitu kompozície, regulovať pH,

uľahčovať spracovanie farmaceutickej zlúčeniny do farmaceutickej formulácie a podobne. Výhodne, každá táto zložka je prítomná v množstve menšom ako 15 % hmotnosti celkovej kompozície, výhodnejšie menších ako okolo 5 % hmotnosti, najvýhodnejšie menších ako okolo 0,5 % hmotn. celkovej kompozície. Niektoré zložky, ako plnivá alebo riedidlá môžu tvoriť až 90 % hmotn. celkovej kompozície, ako je dobre známe v oblasti formulácie kompozícií. Také aditíva zahŕňajú kryoprotektívne činidlá na prevenciu opätovného zrážania taxánu, porchovo aktívne činidlá, zmáčadlá, emulgačné činidlá (napríklad lecitín, polysorbát-80, Twen 80, pluronic 60, polyoxyetylénstearát), konzervačné činidlá (napríklad etyl-p-hydroxybenzoát), mikrobiálne konzervačné činidlá (napríklad benzylalkohol, fenol, m-krezol, chlórbutanol, kyselina sorbová, timerosal a parabén), činidlá na úpravu pH alebo pufrové činidlá (napríklad kyseliny, bázy, octan sodný, sorbitanmonolaurát), činidlá na úpravu osmolarity (napríklad glycerín), stužovadlá, (napríklad monostearát hlinitý, kyselina stearová, cetylalkohol, stearylalkohol, guarová guma, metylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, tristearín, estery cetylového vosku, polyetylénglykol), farbivá, tokové činidlá, neprchavé silikóny (napríklad cyklometicon), íly (napríklad bentonity), adhézivá, objemové činidlá, arómaty, sladidlá, adsorbenty, plnivá (napríklad cukry, ako je laktóza, sacharóza, manitol, celulóza alebo fosforečnan vápenatý), riedidlá (napríklad voda, fyziologický roztok, elektrolytové roztoky), spojivá (napríklad škroby, ako je kukuričný škrob, pšeničný škrob, ryžový škrob alebo zemiakový škrob, želatína, tragantová guma, metylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, karboxymetylcelulóza sodná, polyvinylpyrolidon, cukry, polyméry, akácie), dezintegračné činidlá (napríklad škroby, ako je kukuričný škrob, pšeničný škrob, ryžový škrob, zemiakový škrob, alebo karboxymetylový škrob, sieťovaný

polyvinylpyrolidon, agar, kyselina alginová alebo jej soli, ako je alginát sodný, sodná kroskarmelóza alebo krosповidon), mazadlá (napríklad oxid kremičitý, mastik, kyselina stearová alebo jej soli, ako je stearát horečnatý alebo polyetylén-glykol), potahovacie činidlá (napríklad koncentrované cukrové roztoky, včítane arabskej gumy, mastika, polyvinylpyrolidon, karbopolový gél, polyetylén-glykol alebo oxid titaničitý) a antioxidanty (napríklad disíričitan sodný, síričitan sodný, dextróza, fenoly a tiofenoly).

Vo vhodnej realizácii farmaceutická kompozícia podľa vynálezu obsahuje aspoň jedno nevodné, farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlo a protinádorovú zlúčeninu, ktorá má rozpustnosť v etanole aspoň okolo 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700 alebo 800 mg/ml. Neviažeme sa na teóriu, no sme toho názoru, že rozpustnosť protinádorovej zlúčeniny v etanole môže byť v priamom vzťahu k jej účinnosti. Protinádorová zlúčenina by tiež mala byť schopná kryštalizácie z roztoku. Inými slovami, kryštalická protinádorová zlúčenina ako je zlúčenina 1393 môže byť rozpustená v rozpúšťadle za vzniku roztoku a potom rekryštalizovaná po odparení, a nedôjde k tvorbe akejkoľvek amorfnej protinádorovej zlúčeniny. Je tiež výhodné, ak má protinádorová zlúčenina hodnotu IIID50 (tj. koncentrácia liečiva, produkujúca 50 % inhibície tvorby kolónií) aspoň štyrikrát, päťkrát, šesťkrát, sedemkrát, osemkrát, deväťkrát alebo desaťkrát menšiu ako paclitaxel, keď sa meria podľa protokolu opísaného v pracovných príkladoch.

Dávková forma podania týmito cestami môže byť kontinuálna alebo prerušovaná, napríklad v závislosti od fyziologického stavu pacienta, bez ohľadu na to, či je účelom podania terapeutické alebo profylaktické pôsobenie, a od ostatných faktorov, ktoré sú odborníkovi známe.

Dávka a režim podania farmaceutickej kompozície podľa vynálezu odborník v oblasti liečby rakoviny ľahko stanoví. Je potrebné zobrať do úvahy, že dávka protirakovinových zlúčenín bude závislá od veku, pohlavia, zdravia a hmotnosti príjemcu, druhu konkurenčnej liečby, ak je, frekvencii liečby a povahe požadovaného efektu. Pri ktoromkoľvek spôsobe podania bude skutočné množstvo dodávanej zlúčeniny a tiež dávkový systém nevyhnutný na dosiahnutie výhodných účinkov opísaných v tomto dokumente závislý tiež, čiastočne, od takých faktorov, ako je biologická dostupnosť protinádorovej zlúčeniny, choroby, ktorá sa má liečiť, požadovanej terapeutickkej dávky a od iných faktorov, ktoré sú odborníkovi jasné. Dávka podania živočíchu, hlavne človeku, v súlade s predkladaným vynálezom by mala byť dostatočná, aby sa dosiahla požadovaná terapeutická odozva u živočícha počas prijateľnej doby. Výhodné je účinné množstvo protinádorovej zlúčeniny, ak sa podá orálnou alebo inou cestou, akékoľvek množstvo, ktoré vedie k požadovanej terapeutickkej odozve, keď sa podá touto cestou. Výhodne sa kompozícia na orálne podanie pripraví tak, že jedna dávka v jednom alebo viacerých orálnych preparátoch obsahuje aspoň 20 mg protinádorovej zlúčeniny na m^2 povrchu pacientovho tela alebo aspoň 50, 100, 150, 200, 300, 400 alebo 500 mg protinádorovej zlúčeniny na m^2 telesného povrchu pacienta, pričom priemerný povrch povrchu tela človeka je 1,8 m^2 . Výhodne jedna dávka kompozície na orálne podanie obsahuje od okolo 20 do 600 mg protinádorovej zlúčeniny na m^2 povrchu tela pacienta, výhodnejšie od okolo 25 asi do 400 mg/m^2 , ešte výhodnejšie od asi 40 asi do 300 mg/m^2 a ešte výhodnejšie asi od 50 asi do 200 mg/m^2 . Výhodne sa kompozície na parenterálne podanie pripraví tak, že jedna dávka v jednom alebo viacerých orálnych preparátoch obsahuje aspoň 20 mg protinádorovej zlúčeniny na m^2 povrchu pacientovho tela alebo aspoň 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400 alebo 500 mg protinádorovej zlúčeniny na m^2 telesného povrchu pacienta.

Výhodne jedna dávka v jednom alebo viacerých parenterálnych preparátoch obsahuje asi od 20 do 500 mg protinádorovej zlúčeniny na m^2 povrchu tela pacienta, výhodnejšie asi od 40 asi do 400 mg/m^2 , ešte výhodnejšie od asi 60 asi do 350 mg/m^2 . No dávky sa môžu líšiť v závislosti od dávkovacieho systému, ktorý môže byť upravený ako je nevyhnutné na dosiahnutie požadovaného terapeutického účinku. Je potrebné poznamenať, že rozsah účinných dávok stanovených v tomto dokumente sa nemôže chápať ako obmedzenie vynálezu a že tieto dávky predstavujú výhodné dávkové rozsahy. Najvýhodnejšia dávka bude upravená odborníkom bez prílišného experimentovania.

Koncentrácia protinádorovej zlúčeniny v kvapalnej farmaceutickej kompozícii je výhodne asi medzi 0,01 mg a asi 10 mg na ml kompozície, výhodnejšie asi medzi 0,5 mg a 7 mg na ml, ešte výhodnejšie asi medzi 0,5 asi do 5 mg na ml a najvýhodnejšie asi medzi 1,5 mg a asi 4 mg na ml. Obyčajne sú preferované relatívne nízke koncentrácie, pretože protinádorová zlúčenina je najrozpustnejšia v roztoku pri nízkych koncentráciách. Koncentrácia protinádorovej zlúčeniny v pevnej farmaceutickej kompozícii na orálne podanie je výhodné asi medzi 5 % hmotn. a okolo 50 % hmotn., vzhľadom na celkovú hmotnosť kompozície, výhodnejšie asi okolo 8 % hmotn. a okolo 40 % hmotn., a najvýhodnejšie asi okolo 10 % hmotn. a okolo 30 % hmotn.

V jednej realizácii sa roztoky na orálne podanie pripravujú rozpustením protinádorovej zlúčeniny v akomkoľvek farmaceuticky prijateľnom rozpúšťadle, ktoré je schopné rozpustiť zlúčeninu (napríklad etanol alebo metylénchlorid) za vzniku roztoku. Vodný objem nosiča, ktorým je roztok, ako je roztok Cremophor[®] EL, sa pridáva k roztoku za miešania, pričom vznikne farmaceuticky prijateľný roztok vhodný na

podanie pacientovi. Ak sa to vyžaduje, také roztoky môžu byť formulované tak, aby obsahovali minimálne množstvo alebo boli zbavené etanolu, o ktorom je známe, že spôsobuje vedľajšie účinky, ak sa podá pri určitých koncentráciách v orálnych formuláciách.

V ďalšej realizácii sa prášky alebo tablety na orálne podanie pripravujú rozpustením protinádorovej zlúčeniny v akomkoľvek farmaceuticky prijateľnom rozpúšťadle, ktoré je schopné rozpustiť zlúčeninu (napríklad etanol alebo metylénchlorid) za vzniku roztoku. Rozpúšťadlo môže byť prípadne odpariteľné, ak sa roztok suší vo vákuu. K roztoku sa môže pred sušením pridať ďalší nosič, ako je roztok Cremophor® EL. Vzniknutý roztok sa suší vo vákuu za vzniku skla. Sklo sa potom zmiesi so spojivom za vzniku prášku. Prášok sa môže zmiesiť s plnivami alebo inými tabletačnými činidlami a spracovať do formy tablety na orálne podanie pacientovi. Prášok sa tiež môže pridať k akémukoľvek kvapalnému nosiču, ako je to opísané vyššie za vzniku roztoku, emulzie, suspenzie alebo podobne na orálne podanie.

Emulzie na parenterálne podanie sa môžu pripraviť rozpustením protinádorovej zlúčeniny v akomkoľvek farmaceuticky prijateľnom rozpúšťadle, ktoré je schopné rozpustiť zlúčeninu (napríklad etanol alebo metylénchlorid) za vzniku roztoku. Potom sa pridá k roztoku za miešania vhodné množstvo nosiča, ako je emulzia Liposyn® II alebo Liposyn® III za vzniku farmaceuticky prijateľnej emulzie na parenterálne podanie pacientovi. Ak sa to požaduje, také emulzie sa môžu formulovať tak, aby obsahovali minimálne množstvo, alebo boli zbavené etanolu alebo Cremophoru EL, o ktorých je známe, že spôsobujú vedľajšie fyziologické účinky, keď sa podávajú pri určitých koncentráciách v parenterálnych

formuláciách.

Roztoky na parenterálne podanie sa môžu pripraviť rozpustením protinádorovej zlúčeniny v akomkoľvek farmaceuticky prijateľnom rozpúšťadle, ktoré je schopné rozpustiť zlúčeninu (napríklad etanol alebo metylénchlorid) za vzniku roztoku. Potom sa pridá k roztoku za miešania vhodné množstvo nosiča, ako je roztok Cremophoru[®] EL za vzniku farmaceuticky prijateľného roztoku na parenterálne podanie pacientovi. Ak sa to vyžaduje, také roztoky sa môžu formulovať tak, aby obsahovali minimálne množstvo, alebo boli zbavené etanolu alebo Cremophoru[®] EL, o ktorých je známe, že spôsobujú vedľajšie fyziologické účinky, ak sa podajú pri určitých koncentráciách v parenterálnych formuláciách.

Ak sa to vyžaduje, emulzie alebo roztoky opísané vyššie na orálne alebo parenterálne podanie sa môžu baliť v balíčkoch IV, liekovkách alebo iných konvenčných zásobníkoch v koncentrovanej forme a zriediť pred použitím s farmaceuticky prijateľnou kvapalinou, ako je fyziologický roztok, pri vzniku prijateľnej koncentrácie taxánu, ako je známe v stave techniky.

Definícia

Výraz "uhľovodík" alebo "hydrokarbyl", ako sa používa v tomto dokumente, opisuje organické zlúčeniny obsahujúce výlučne atómy uhlíka a vodíka. Tieto časti zahŕňajú alkylové, alkenylové, alkynylové alebo arylové časti. Tieto časti tiež zahŕňajú alkylové, alkenylové, akynylové a arylové časti substituované ďalšími alifatickými alebo cyklickými uhľovodíkovými skupinami, ako je alkylaryl, alkenaryl a alkynaryl. Ak to nie je uvedené inak, tieto časti obsahujú výhodne 1 až 20 atómov uhlíka.

Výraz "substituované hydrokarbylové " časti opísané v tomto dokumente sú hydrokarbylové časti, ktoré sú substituované aspoň jedným atómom, ktorý je iný ako uhlík, včítane častí, v ktorých je atóm uhlíkového reťazca nahradený heteroatómom, ako je dusík, kyslík, kremík, fosfor, bór, síra alebo halogén. Tieto substituenty zahŕňajú halogén, heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chránenú hydroxyskupinu, keto, acyl, acyloxy, nitro, amíno, amido, nitro, kyano, tiol, ketaly, acetaly, estery a étery.

Výraz "heteroatóm" znamená iné atómy, ako je uhlík alebo vodík.

Výraz "heterosubstituované metylové" časti opisuje metylové skupiny, v ktorých je atóm uhlíka kovalentne viazaný aspoň k jednému atómu heteroatómu a prípadne s vodíkom, kde heteroatóm je napríklad dusík, kyslík, kremík, fosfor, bór, síra alebo halogén. Heteroatóm zas môže byť substituovaný inými atómami za vzniku heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chránený hydroxy, oxy, acyloxy, nitro, amíno, amido, tiol, ketalových, acetalových, esterových alebo éterových častí.

Výraz "heterosubstituované acetátové " časti opisuje acetátové skupiny, v ktorých je atóm uhlíka metylovej skupiny kovalentne viazaný aspoň k jednému atómu heteroatómu a prípadne s vodíkom, kde heteroatóm je napríklad dusík, kyslík, kremík, fosfor, bór, síra alebo halogén. Heteroatóm zas môže byť substituovaný inými atómami za vzniku heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chránený hydroxy, oxy, acyloxy, nitro, amíno, amido, tiol, ketalových, acetylových, esterových alebo éterových častí.

Ak sa neuvádza inak, alkylové skupiny opísané v tomto dokumente, sú výhodne nižší alkyl obsahujúci od jedného do ôsmich atómov uhlíka v základnom reťazci a až 20 atómov uhlíka. Môžu byť s priamym alebo rozvetveným reťazcom alebo cyklické a zahŕňajú metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, hexyl a podobne.

Ak sa neuvádza inak, alkenylové skupiny opísané v tomto dokumente sú výhodne nižší alkenyl obsahujúci od dvoch do ôsmich atómov uhlíka v základnom reťazci a až 20 atómov uhlíka. Môžu byť s priamym alebo rozvetveným reťazcom alebo cyklické a zahŕňajú etenyl, propenyl, izopropenyl, butenyl, izobutenyl, hexenyl a podobne.

Ak sa neuvádza inak, alkynylové skupiny opísané v tomto dokumente sú výhodne nižší alkynyl obsahujúci od dvoch do ôsmich atómov uhlíka v základnom reťazci a až 20 atómov uhlíka. Môžu byť s priamym alebo rozvetveným reťazcom alebo cyklické a zahŕňajú etynyl, propynyl, butynyl, izobutynyl, hexynyl a podobne.

Výraz "aryl" alebo "ar", ako sa používa v tomto dokumente samotný alebo ako časť ďalšej skupiny znamená substituované homocyklické aromatické skupiny, výhodne monocyklické alebo bicyklické skupiny, obsahujúce 6 až 12 atómov uhlíka v kruhovej čati, ako fenyl, bifenyl, naftyl, substituovaný fenyl, substituovaný bifenyl alebo substituovaný naftyl. Výhodnejšie arylové skupiny sú fenyl a substituovaný fenyl.

Výraz "halogén" alebo "halo", ako sa používa v tomto dokumente, samotný alebo ako časť ďalšej skupiny znamená chlór, bróm, fluór alebo jód.

Výraz "heterocyklo" alebo "heterocyklický", ako sa používa v tomto dokumente, samotný alebo ako časť inej skupiny znamená prípadne substituované, celkom nasýtené alebo nenasýtené monocyklické alebo bicyklické, aromatické alebo nearomatické skupiny, obsahujúce aspoň jeden heteroatóm aspoň v jednom kruhu a výhodne 5 alebo 6 atómov v každom kruhu. Heterocyklická skupina výhodne obsahuje 1 alebo 2 atómy kyslíka, 1 alebo 2 atómy síry a/lebo 1 až 4 atómy dusíka v kruhu a môže byť viazaná k zvyšku molekuly cez atóm uhlíka alebo heteroatóm. Príklady heterocyklov zahŕňajú heteroaromatické kruhy, ako furyl, tienyl, pyridyl, oxazolyl, pyrolyl, indolyl, chinolinyl alebo izochinolinyl a podobne. Príklady substituentov zahŕňajú jednu alebo viacero z nasledujúcich skupín: hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, keto, hydroxy, chránenú hydroxyskupinu, acyl, acyloxy, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, halogén, amido, amíno, nitro, kyano, tiol, ketaly, acetaly, estery a étery.

Výraz "heteroaromatický", ako sa používa v tomto dokumente, samotný alebo ako časť ďalšej skupiny, znamená prípadne substituované aromatické skupiny obsahujúce aspoň jeden heteroatóm aspoň v jednom kruhu a výhodne 5 alebo 6 atómov v každom kruhu. Heteroaromatická skupina výhodne obsahuje 1 alebo 2 atómy kyslíka, 1 alebo 2 atómy síry a/lebo 1 až 4 atómy dusíka v kruhu a môžu byť viazané k zvyšku molekuly cez atóm uhlíka alebo heteroatóm. Príklady heteroaromatických skupín zahŕňajú furyl, tienyl, pyridyl, oxazolyl, pyrolyl, indolyl, chinolinyl alebo izochinolinyl a podobne. Príklady substituentov zahŕňajú jednu alebo viac z nasledujúcich skupín: hydroxykarbyl, substituovaný hydrokarbyl, keto, hydroxy, chránenú hydroxyskupinu, acyl, acyloxy, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, halogén, amido, amíno, nitro, kyano, tiol, ketaly, acetaly, estery a étery.

Výraz "acyl", ako sa používa v tomto dokumente, samotný alebo ako časť ďalšej skupiny, znamená časť, ktorá vznikne odštiepením hydroxylovej skupiny zo skupiny -COOH akejkoľvek karboxylovej kyseliny, napríklad RC(O)- , kde R je R^1 , $\text{R}^1\text{O-}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-}$ alebo $\text{R}^1\text{S-}$, R^1 je hydrokarbyl, heterosubstituovaný hydrokarbyl alebo heterocyklo a R^2 je vodík, hydrokarbyl alebo substituovaný hydrokarbyl.

Výraz "acyloxy", ako sa používa v tomto dokumente, samotný alebo ako časť ďalšej skupiny, znamená acylovú skupinu ako je opísaná vyššie, viazanú cez kyslíkovú väzbu (-O-), napríklad RC(O)O- , kde R má význam definovaný v spojení s výrazom "acyl".

Ak sa neuvádza inak, akloxykarbonyloxylové časti, opísané v tomto dokumente obsahujú uhľovodíkové alebo substituované uhľovodíkové časti.

Ak to nie je uvedené inak, karbamoyloxylové časti opísané v tomto dokumente sú deriváty karbamínovej kyseliny, v ktorých sú jeden alebo oba amínové vodíky prípadne nahradené hydroxykarbylovou substituovanou hydrokarbylovou alebo heterocyklickou časťou.

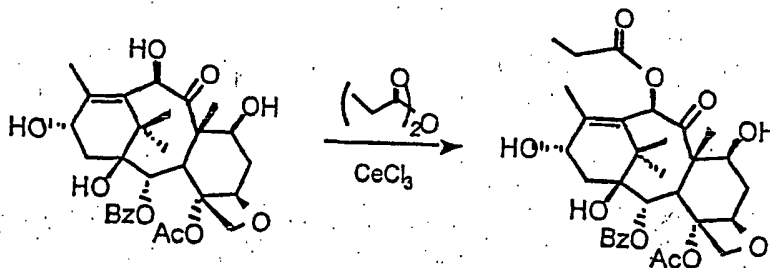
Výraz "skupina chrániaca hydroxylovú skupinu" a "skupina chrániaca hydroxyskupinu", ako sa používa v tomto dokumente znamená skupinu, ktorá je schopná chrániť hydroxylovú skupinu ("chránená hydroxylová skupina"), ktorá po reakcii, pre ktorú je chránená, môže byť odstránená, a to tak, aby nedošlo k poškodeniu zvyšku molekuly. Rad rôznych chrániacich skupín pre hydroxylovú skupinu a ich príprava sa môže nájsť v "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W.Greene, John Wiley and Sons, 1981, alebo Fieser & Fieser. Príklady hydro-

xylových chrániacich skupín zahŕňajú metoxymetyl, 1-etoxyetyl, benzyloxymetyl, (beta.-trimetylsilyletoxy)-metyl tetrahydropyranyl, 2,2,2-trichlóretoxykarbonyl, terc-butyl (difenyl)silyl, trialkylsilyl, trichlórmetoxykarbonyl a 2,2,2-trichlóretoxymetyl.

Ako sa používa v tomto dokumente, "Ac" znamená acetyl, "Bz" znamená benzoyl, "Et" znamená etyl, "Me" znamená metyl, "Ph" znamená fenyl, "iPr" znamená izopropyl, "tBu" a "t-Bu" znamená terc-butyl, "R" znamená nižší alkyl, ak nie je definované inak, "py" znamená pyridín alebo pyridyl, "TES" znamená trietylsilyl, "TMS" znamená trimetylsilyl, "LAH" znamená lítiumalúminiumhydrid, "10-DAB" znamená 10-desacetýlbaccatín III, "skupina chrániaca amín" zahŕňa, nie však s obmedzením, karbamáty, napríklad 2,2,2-trichlóretylkarbamát alebo terc-butylkarbamát, "chránená hydroxyskupina" znamená skupinu -OP, kde P je skupina chrániaca hydroxyskupinu, "tBuOCO" a "Boc" znamená terc-butoxykarbonyl, "tAmOCO" znamená terc-amyloxykarbonyl, "PhCO" znamená fenylkarbonyl, "2-FuCO" znamená 2-furylkarbonyl, "2-ThCO" znamená 2-tienylkarbonyl, "2-PyCO" znamená 2-pyridylkarbonyl, "3-PyCO" znamená 3-pyridylkarbonyl, "4-PyCO" znamená 4-pyridylkarbonyl, "C₄H₇CO" znamená butenylkarbonyl, "EtOCO" znamená etoxykarbonyl, "ibueCO" znamená izobutenylkarbonyl, "iBuCO" znamená izobutenylkarbonyl, "iBuOCO" znamená izobutoxykarbonyl, "iPrOCO" znamená izopropyloxykarbonyl, "n-PrOCO" znamená n-propyloxykarbonyl, "nPrCO" znamená n-propylkarbonyl, "tC₃H₅CO" znamená trans-propenylkarbonyl, "ibue" znamená izobutenyl, "THF" znamená tetrahydrofuran, "DMAP" znamená 4-dimetylamínopyridín, LHMSD znamená lítiumhexametyldisilazanid.

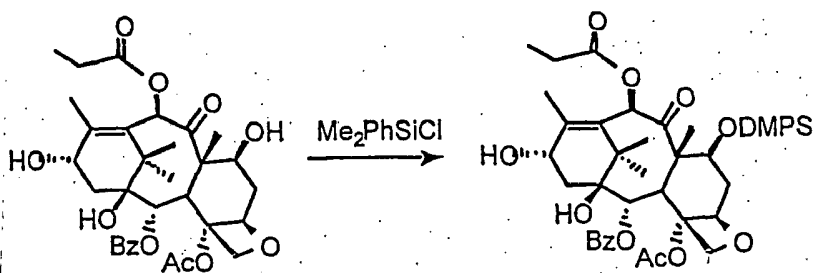
Príklady realizácie vynálezu

Príklad 1



10-Propionyl-10-deacetyl-10-acetyl-10-benzoylbaccatin III

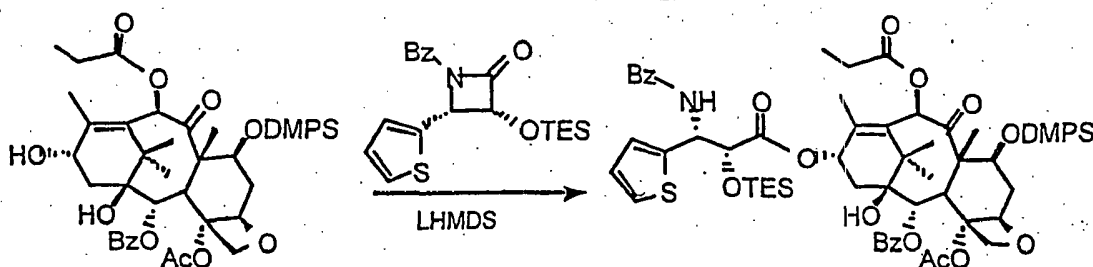
K zmesi 0,2 g (0,367 mmol) 10-deacetyl-10-propionylbaccatínu III a 0,272 g (1,10 mmol) CeCl_3 sa pri 25°C pridá 2,35 ml (18,36 mmol) anhydridu kyseliny propiónovej. Po 30 minútach sa reakčná zmes zriedi 200 ml EtOAc , potom a premyje trikrát 50 ml nasýteného vodného hydrogénuhličitanu sodného a solankou. Organický extrakt sa suší nad Na_2SO_4 a koncentruje sa vo vákuu. Surová pevná látka sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli za použitia 70 % EtOAc / hexán ako eluentu a získa sa 0,199 g (90 %) 10-propionyl-10-deacetyl-10-acetyl-10-benzoylbaccatínu III ako pevná látka.



7-Dimetylfenylsilyl-10-propionyl-10-deacetyl-10-acetyl-10-benzoylbaccatin III

K roztoku 0,200 g (0,33 mmol) 10-propionyl-10-deacetyl-10-acetyl-10-benzoylbaccatínu III v 12 ml THF sa pri -10°C pridá po kvapkách

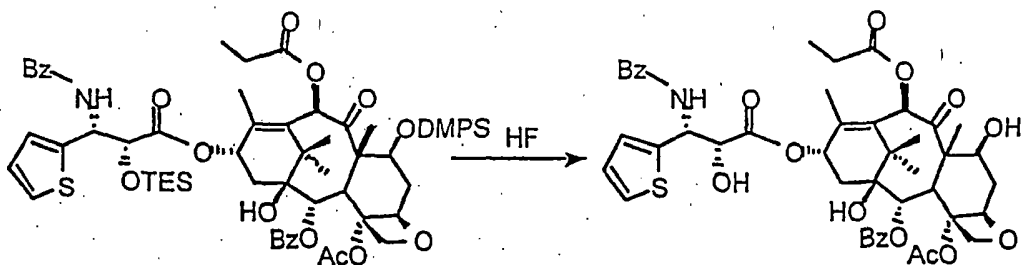
a pod dusíkom 0,668 ml (4,00 mmol) chlórdimetylfenylsilanu a 2,48 ml (30,64 mmol) pyridínu. Po 90 minútach sa zmes zriedi 100 ml 1 :1 zmesi etylacetátu a hexánu. Zmes sa premyje 20 ml nasýteného vodného hydrogénuhličitanu sodného a organická vrstva sa oddelí. Vodná vrstva sa extrahuje 30 ml 1 : 1 zmesi etylacetátu a hexánu a spojené organické extrakty sa premyjú solankou, sušia sa nad síranom sodným a koncentrujú sa vo vákuu. Surová pevná látka sa čistí bleskovou chromatografiou na silikagéli za použitia 50 % EtOAc/hexán ako eluentu a získa sa 0,242 g (99 %) 7-dimetylfenylsilyl-10-propionyl-10-deacetylbaccatínu III ako pevná látka.



7-Dimetylfenylsilyl-2'-O-triethylsilyl-3'-desfenyl-3'-(2-tienyl)-10-propionyl-10-deacetyltaol

K roztoku 0,400 g (0,544 mmol) 7-dimetylfenylsilyl-10-propionyl-10-deacetylbaccatínu III v 5,5 ml THF sa pri -45°C a pod atmosférou dusíka pridá 0,681 ml (0,681 mmol) 1M roztoku LHMDS v THF. Po 1 hodine sa pomaly pridá roztok 0,317 g (0,818 mmol) cis-N-benzoyl-3-triethylsilyloxy-4-(2-tienyl) azetidín-2-onu v 3 ml THF. Zmes sa zahreje na 0°C a po 3 hodinách sa pridá 10 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje trikrát 50 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty sa premyjú solankou, sušia sa nad Na_2SO_4 a koncentrujú sa vo vákuu. Surový produkt sa čistí bleskovou chromatografiou na silikagéli za použitia 40 % EtOAc/ hexán ako eluentu a získa sa 0,531 g (87 %) 7-

dimetylfenylsilyl-2'-O-triethylsilyl-3'-desfenyl-3'-(2-tienyl)-10-propionyl-10-deacetyltaxolu ako pevná látka.



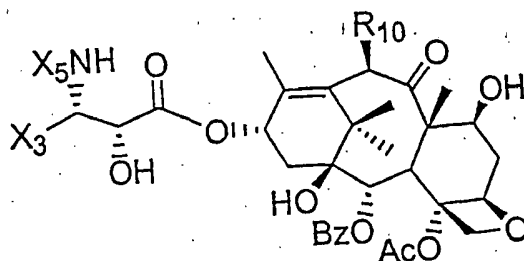
3'-Desfenyl-3'-(2-tienyl)-10-propionyl -1-deacetyltaxol

K roztoku 0,521 g (0,464 mmol) 7-dimetylfenylsilyl-2'-O-triethylsilyl-3'-desfenyl-3'-(2-tienyl)-10-propionyl-10-deacetyltaxolu v 2 ml CH_3CN a 2 ml pyridínu sa pri 0°C pridá 0,5 ml roztoku 30 % HF v H_2O . Po 3 hodinách sa pridá 20 ml nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje trikrát 50 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty sa premyjú solankou, sušia sa nad síranom sodným a koncentrujú sa vo vákuu. Surový produkt sa čistí bleskovou chromatografiou na silikagéli s použitím 70 % EtOAc/hexán ako eluentu a získa sa 0,405 g (100 %) 3'-desfenyl-3'-(2-tienyl)-10-propionyl-10-deacetyltaxolu ako pevná látka. t.t. 154 až 155°C $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -45,0$ (c 0,1 v CHCl_3). Analýza vypočítané pre $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{NO}_{14}\text{S}$: C, 63, 22, H, 5,88, nájdené: C, 62, 94, H, 5,97.

^1H NMR data 3'-desfenyl-3'-(2-tienyl)-10-propionyl-10-deacetyltaxolu

Protón	ppm	Typ	J(Hz)
2'	4,78	dd	H3' (2,1), 2 OH(4,1)
2' OH	3,51	d	H2' (4,1)
3'	6,07	dd	NH(8,6), H2 (2,1)
5'	7,04	dd	(3,5), (5,0)
10H	1,68	s	
2	5,69	d	H3(7,0)
3	3,85	d	H2(7,0)
4Ac	2,42	s	
5	4,96	app p	
6a	2,45-2,60	app m	
6b	1,89	ddd	H7(10,9), H5(2,5) H6a(14,5)
7	4,42	ddd	7OH(4,2), H6a(6,8), H6B(10,8)
7OH	2,45-2,60	app m	
10	6,32	s	
13	6,27	app t	H14a,b(9,0)
14a	2,40-2,43	app m	
14b	2,34	dd	H14a(15,5), H13(9,0)
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	H20b(8,5)
20b	4,22	d	H20a(8,5)
o-benzoát	8,14-8,16	m	
o-benzamid	7,72-7,73	m	
NH	6,88	d	H3' (8,6)
CH ₃ CH ₂	1,24	t	CH ₃ CH ₂ (7,0)
CH ₃ CH ₂	2,45-2,60	app m	

Postupy opísané v príklade 1 sa opakujú, ale ďalšie vhodné chránené β -laktámy nahradí β -laktám z príkladu 1, a tak sa pripraví séria zúčenín, ktoré majú štruktúrny vzorec 13 a kombinácie substituentov uvedené v nasledujúcej tabuľke.



(13)

Zlúčenina	X_5	X_3	R_{10}
0499	tBuOCO-	izobutenyl	EtCOO-
0503	tBuOCO-	2-pyridyl	EtCOO-
0517	tBuOCO-	3-pyridyl	EtCOO-
0521	tBuOCO-	4-pyridyl	EtCOO-
0536	tBuOCO-	2-furyl	EtCOO-
0549	tBuOCO-	3-furyl	EtCOO-
0550	tBuOCO-	2-tienyl	EtCOO-
0562	tBuOCO-	3-tienyl	EtCOO-
0578	tBuOCO-	cyklopropyl	EtCOO-
0583	tBuOCO-	izopropyl	EtCOO-
0596	tBuOCO-	cyklobutyl	EtCOO-
0602	tBuOCO-	p-nitrofenyl	EtCOO-
0611	tBuOCO-	fenyl	EtCOO-
0625	PhCO-	izobutenyl	EtCOO-
0634	PhCO-	2-pyridyl	EtCOO-
0647	PhCO-	3-pyridyl	EtCOO-
0659	PhCO-	4-pyridyl	EtCOO-
0663	PhCO-	2-furyl	EtCOO-
0670	PhCO-	3-furyl	EtCOO-
0687	PhCO-	2-tienyl	EtCOO-
0691	PhCO-	3-tienyl	EtCOO-

0706	PhCO-	cyklopropyl	EtCOO-
0719	PhCO-	izopropyl	EtCOO-
0720	PhCO-	cyklobutyl	EtCOO-
0732	PhCO-	p-nitrofenyl	EtCOO-
0748	PhCO-	fenyl	EtCOO-
0838	tBuOCO-	izobutenyl	cproCOO-
0843	tBuOCO-	2-furyl	cproCOO-
0854	tBuOCO-	2-tienyl	cproCOO-
0860	tBuOCO-	cyklopropyl	cproCOO-
0879	tBuOCO-	p-nitrofenyl	cproCOO-
0882	tBuOCO-	fenyl	cproCOO-
0890	PhCO-	izobutenyl	cproCOO-
0908	PhCO-	2-furyl	cproCOO-
0919	PhCO-	2-tienyl	cproCOO-
0923	PhCO-	cyklopropyl	cproCOO-
0937	PhCO-	fenyl	cproCOO-
0947	tBuOCO-	izobutenyl	PrCOO-
0951	tBuOCO-	2-pyridyl	PrCOO-
0966	tBuOCO-	3-pyridyl	PrCOO-
0978	tBuOCO-	4-pyridyl	PrCOO-
0983	tBuOCO-	2-furyl	PrCOO-
0999	tBuOCO-	3-furyl	PrCOO-
1003	tBuOCO-	2-tienyl	PrCOO-
1011	tBuOCO-	3-tienyl	PrCOO-
1020	tBuOCO-	cyklopropyl	PrCOO-
1031	tBuOCO-	izopropyl	PrCOO-
1044	tBuOCO-	cyklobutyl	PrCOO-
1060	tBuOCO-	fenyl	PrCOO-
1879	tBuOCO-	izobutenyl	2-ThCOO-
1883	tBuOCO-	2-pyridyl	2-ThCOO-
1892	tBuOCO-	2-furyl	2-ThCOO-
1900	tBuOCO-	2-tienyl	2-ThCOO-

1911	tBuOCO-	p-nitrofenyl	2-ThCOO-
1923	tBuOCO-	3-furyl	2-ThCOO-
1939	tBuOCO-	3-tienyl	2-ThCOO-
1948	tBuOCO-	3-pyridyl	2-ThCOO-
1954	tBuOCO-	4-pyridyl	2-ThCOO-
1964	tBuOCO-	izopropyl	2-ThCOO-
1970	tBuOCO-	cyklobutyl	2-ThCOO-
1988	tBuOCO-	fenyl	2-ThCOO-
2101	tBuOCO-	izobutenyl	2-FuCOO-
2111	tBuOCO-	2-pyridyl	2-FuCOO-
2124	tBuOCO-	3-pyridyl	2-FuCOO-
2132	tBuOCO-	4-pyridyl	2-FuCOO-
2142	tBuOCO-	2-furyl	2-FuCOO-
2159	tBuOCO-	3-furyl	2-FuCOO-
2164	tBuOCO-	2-tienyl	2-FuCOO-
2173	tBuOCO-	3-tienyl	2-FuCOO-
2181	tBuOCO-	izopropyl	2-FuCOO-
2199	tBuOCO-	cyklobutyl	2-FuCOO-
2202	tBuOCO-	p-nitrofenyl	2-FuCOO-
2212	tBuOCO-	fenyl	2-FuCOO-
2226	tBuOCO-	izobutenyl	iPrCOO-
2238	tBuOCO-	2-pyridyl	iPrCOO-
2242	tBuOCO-	3-pyridyl	iPrCOO-
2255	tBuOCO-	4-pyridyl	iPrCOO-
2269	tBuOCO-	2-furyl	iPrCOO-
2273	tBuOCO-	3-furyl	iPrCOO-
2287	tBuOCO-	2-tienyl	iPrCOO-
2291	tBuOCO-	3-tienyl	iPrCOO-
2306	tBuOCO-	izopropyl	iPrCOO-
2319	tBuOCO-	cyklobutyl	iPrCOO-
2320	tBuOCO-	p-nitrofenyl	iPrCOO-
2332	tBuOCO-	izobutenyl	TC ₃ H ₅ COO-

2348	tBuOCO-	2-pyridyl	tC ₃ H ₅ COO-
2353	tBuOCO-	3-pyridyl	tC ₃ H ₅ COO-
2366	tBuOCO-	4-pyridyl	tC ₃ H ₅ COO-
2379	tBuOCO-	2-furyl	tC ₃ H ₅ COO-
2380	tBuOCO-	3-furyl	tC ₃ H ₅ COO-
2392	tBuOCO-	2-tienyl	tC ₃ H ₅ COO-
2408	tBuOCO-	3-tienyl	tC ₃ H ₅ COO-
2413	tBuOCO-	izopropyl	tC ₃ H ₅ COO-
2424	tBuOCO-	cyklobutyl	tC ₃ H ₅ COO-
2439	tBuOCO-	p-nitrofenyl	tC ₃ H ₅ COO-
2442	tBuOCO-	fenyl	tC ₃ H ₅ COO-
2455	tBuOCO-	izobutenyl	ibueCOO-
2464	tBuOCO-	2-pyridyl	ibueCOO-
2472	tBuOCO-	4-pyridyl	ibueCOO-
2488	tBuOCO-	2-furyl	ibueCOO-
2499	tBuOCO-	3-furyl	ibueCOO-
2503	tBuOCO-	2-tienyl	ibueCOO-
2611	tBuOCO-	3-tienyl	ibueCOO-
2520	tBuOCO-	fenyl	ibueCOO-
2781	tBuOCO-	3-furyl	cprCOO-
2794	tBuOCO-	3-tienyl	cprCOO-
2802	tBuOCO-	2-pyridyl	cprCOO-
2813	tBuOCO-	4-pyridyl	cprCOO-
2826	PhCO-	3-furyl	cprCOO-
2838	PhCO-	3-tienyl	cprCOO-
2844	PhCO-	2-pyridyl	cprCOO-
2855	PhCO-	4-pyridyl	cprCOO-
2869	PhCO-	p-nitrofenyl	cprCOO-
3053	2-FuCO-	2-tienyl	EtCOO-
3071	iProCO-	2-tienyl	cprCOO-
3096	EtOCO-	2-tienyl	PrCOO-
3102	iBuOCO-	2-furyl	cprCOO-

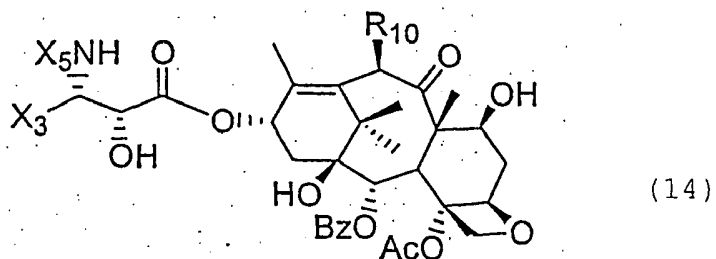
3110	iBuOCO-	2-furyl	PrCOO-
3129	iBuOCO-	2-tienyl	cprCOO-
3132	nPrCO-	2-tienyl	cprCOO-
3148	nPrCO-	2-tienyl	PrCOO-
3163	iBuOCO-	2-tienyl	EtCOO-
3204	PhCO-	2-furyl	PrCOO-
3219	nPrCO-	2-furyl	EtCOO-
3222	nPrCO-	2-furyl	PrCOO-
3258	PhCO-	2-tienyl	PrCOO-
3265	iBuOCO-	2-tienyl	PrCOO-
3297	2-FuCO-	2-tienyl	CproCOO-
3314	n-PrCO-	2-tienyl	PrCOO-
3352	2-FuCO-	2-tienyl	PrCOO-
3361	iProCO-	2-tienyl	EtCOO-
3370	EtOCO-	2-tienyl	EtCOO-
3408	2-ThCO-	2-tienyl	PrCOO-
3417	iProCO-	2-furyl	PrCOO-
3425	2-ThCO-	2-tienyl	EtCOO-
3453	2-ThCO-	2-tienyl	cproCOO-
3482	PhCO-	cyklopropyl	PrCOO-
3494	tC ₃ H ₅ CO-	2-tienyl	EtCOO-
3513	tC ₃ H ₅ CO-	2-tienyl	cproCOO-
3522	iProCO-	2-furyl	EtCOO-
3535	EtOCO-	2-furyl	EtCOO-
3543	C ₄ H ₇ CO-	2-tienyl	cproCOO-
3588	C ₄ H ₇ CO-	2-tienyl	EtCOO-
3595	tC ₃ H ₅ CO-	2-tienyl	PrCOO-
3603	C ₄ H ₇ CO-	2-tienyl	PrCOO-
3644	2-ThCO-	2-furyl	EtCOO-
3656	2-ThCO-	2-furyl	PrCOO-
3663	2-ThCO-	2-furyl	cproCOO-
3677	EtOCO-	2-furyl	cproCOO-

3686	2-FuCO-	2-furyl	PrCOO-
3693	EtOCO-	2-furyl	PrCOO-
3800	C ₄ H ₇ CO-	2-furyl	PrCOO-
3818	2-FuCO-	2-furyl	EtCOO-
3853	iPrOCO-	2-furyl	cproCOO-
3866	2-FuCO-	2-furyl	cproCOO-
3909	iPrOCO-	2-tienyl	PrCOO-
3938	C ₄ H ₇ CO-	2-furyl	cproCOO-
3945	C ₄ H ₇ CO-	2-furyl	EtCOO-
3957	iBuOCO-	2-furyl	PrCOO-
3971	tC ₃ H ₅ CO-	2-furyl	cproCOO-
3982	tC ₃ H ₅ CO-	2-furyl	EtCOO-
3994	tC ₃ H ₅ CO-	2-furyl	PrCOO-
4051	EtOCO-	2-tienyl	cproCOO-
4062	nPrCO-	2-furyl	cproCOO-
4112	3-PyCO-	2-tienyl	cproCOO-
4121	3-PyCO-	2-tienyl	EtCOO-
4190	3-PyCO-	2-tienyl	PrCOO-
4207	4-PyCO-	2-tienyl	EtCOO-
4329	ibueCO-	2-tienyl	cproCOO-
4335	ibueCO-	2-tienyl	EtCOO-
4344	ibueCO-	2-tienyl	PrCOO-
4665	iBuOCO-	3-furyl	cproCOO-
4704	iBuOCO-	3-furyl	PrCOO-
4711	iBuOCO-	3-tienyl	EtCOO-
4720	iBuOCO-	izobutenyl	cproCOO-
4799	iBuOCO-	cyklopropyl	EtCOO-
4808	iBuOCO-	cyklopropyl	nPrCOO-
4834	iBuOCO-	3-tienyl	nPrCOO-
4888	tC ₃ H ₅ CO-	3-furyl	EtCOO-
4919	tC ₃ H ₅ CO-	3-furyl	nPrCOO-
4944	tC ₃ H ₅ CO-	3-furyl	CproCOO-

5011	iBuOCO-	3-tienyl	CproCOO-
5040	tC ₃ H ₅ CO-	3-tienyl	CproCOO-
5065	iBuOCO-	izobutenyl	EtCOO-
5144	iBuOCO-	izobutenyl	nPrCOO-
5232	iBuOCO-	cyklopropyl	cproCOO-
5495	tBuOCO-	3-furyl	EtCOO-
6522	tAmOCO-	2-furyl	EtCOO-

Príklad 3

Podľa postupov opísaných v príklade 1 a inde v tejto prihláške sa môžu pripraviť nasledujúce špecifické taxány, ktoré majú štruktúrny vzorec 14 a kde R_{10} je, ako je uvedené vyššie, včítane, kde R_{10} je $R_{10a}COO-$ a R_{10a} je (i) substituovaný alebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkyl, ako metyl, etyl, priamy, rozvetvený alebo cyklický propyl, butyl, pentyl, alebo hexyl; (ii) substituovaný alebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkenyl, ako etenyl alebo priamy, rozvetvený alebo cyklický propenyl, butenyl, pentenyl alebo hexenyl; (iii) substituovaný alebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkynyl, ako etynyl alebo priamy alebo rozvetvený propynyl butynyl, pentynyl alebo hexynyl; (iv) substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl; alebo (v) substituovaná alebo nesubstituovaná heteroaromatická skupina, ako furyl, tienyl, alebo pyridyl. Substituenty môžu byť tie, ako je definované pre substituovaný hydrokarbyl. V jednom uskutočnení R_{10} môže byť $R_{10a}COO-$, kde R_{10} je etyl, priamy, rozvetvený alebo cyklický propyl, priamy alebo rozvetvený propenyl, izobutenyl, furyl alebo tienyl.



X ₅	X ₃	R ₁₀
tBuOCO-	2-furyl	R _a COO-
tBuOCO-	3-furyl	R _a COO-
tBuOCO-	2-tienyl	R _a COO-
tBuOCO-	3-tienyl	R _a COO-
tBuOCO-	2-pyridyl	R _a COO-
tBuOCO-	3-pyridyl	R _a COO-
tBuOCO-	4-pyridyl	R _a COO-
tBuOCO-	izobutenyl	R _a COO-
tBuOCO-	izopropyl	R _a COO-
tBuOCO-	cyklopropyl	R _a COO-
tBuOCO-	cyklobutyl	R _a COO-
tBuOCO-	cyklopentyl	R _a COO-
tBuOCO-	fenyl	R _a COO-
benzoyl	2-furyl	R _a COO-
benzoyl	3-furyl	R _a COO-
benzoyl	2-tienyl	R _a COO-
benzoyl	3-tienyl	R _a COO-
benzoyl	2-pyridyl	R _a COO-
benzoyl	3-pyridyl	R _a COO-
benzoyl	4-pyridyl	R _a COO-
benzoyl	izobutenyl	R _a COO-
benzoyl	izopropyl	R _a COO-
benzoyl	cyklopropyl	R _a COO-
benzoyl	cyklobutyl	R _a COO-
benzoyl	cyklopentyl	R _a COO-
benzoyl	fenyl	R _a COO-
2-FuCO-	2-furyl	R _a COO-
2-FuCO-	3-furyl	R _a COO-
2-FuCO-	2-tienyl	R _a COO-
2-FuCO-	3-tienyl	R _a COO-

2-FuCO-	2-pyridyl	R _a COO-
2-FuCO-	3-pyridyl	R _a COO-
2-FuCO-	4-pyridyl	R _a COO-
2-FuCO-	izobutenyl	R _a COO-
2-FuCO-	izopropyl	R _a COO-
2-FuCO-	cyklopropyl	R _a COO-
2-FuCO-	cyklobutyl	R _a COO-
2-FuCO-	cyklopentyl	R _a COO-
2-FuCO-	fenyl	R _a COO-
2-ThCO-	2-furyl	R _a COO-
2-ThCO-	3-furyl	R _a COO-
2-ThCO-	2-tienyl	R _a COO-
2-ThCO-	3-tienyl	R _a COO-
2-ThCO-	2-pyridyl	R _a COO-
2-ThCO-	3-pyridyl	R _a COO-
2-ThCO-	4-pyridyl	R _a COO-
2-ThCO-	izobutenyl	R _a COO-
2-ThCO-	izopropyl	R _a COO-
2-ThCO-	cyklopropyl	R _a COO-
2-ThCO-	cyklobutyl	R _a COO-
2-ThCO-	cyklopentyl	R _a COO-
2-ThCO-	fenyl	R _a COO-
2-PyCO-	2-furyl	R _a COO-
2-PyCO-	3-furyl	R _a COO-
2-PyCO-	2-tienyl	R _a COO-
2-PyCO-	3-tienyl	R _a COO-
2-PyCO-	2-pyridyl	R _a COO-
2-PyCO-	3-pyridyl	R _a COO-
2-PyCO-	4-pyridyl	R _a COO-
2-PyCO-	izobutenyl	R _a COO-
2-PyCO-	izopropyl	R _a COO-
2-PyCO-	cyklopropyl	R _a COO-

2-PyCO-	cyklobutyl	R _a COO-
2-PyCO-	cyklopentyl	R _a COO-
2-PyCO-	fenyl	R _a COO-
3-PyCO-	2-furyl	R _a COO-
3-PyCO-	3-furyl	R _a COO-
3-PyCO-	2-tienyl	R _a COO-
3-PyCO-	3-tienyl	R _a COO-
3-PyCO-	2-pyridyl	R _a COO-
3-PyCO-	3-pyridyl	R _a COO-
3-PyCO-	4-pyridyl	R _a COO-
3-PyCO-	izobutenyl	R _a COO-
3-PyCO-	izopropyl	R _a COO-
3-PyCO-	cyklopropyl	R _a COO-
3-PyCO-	cyklobutyl	R _a COO-
3-PyCO-	cyklopentyl	R _a COO-
3-PyCO-	fenyl	R _a COO-
4-PyCO-	2-furyl	R _a COO-
4-PyCO-	3-furyl	R _a COO-
4-PyCO-	2-tienyl	R _a COO-
4-PyCO-	3-tienyl	R _a COO-
4-PyCO-	2-pyridyl	R _a COO-
4-PyCO-	3-pyridyl	R _a COO-
4-PyCO-	4-pyridyl	R _a COO-
4-PyCO-	izobutenyl	R _a COO-
4-PyCO-	izopropyl	R _a COO-
4-PyCO-	cyklopropyl	R _a COO-
4-PyCO-	cyklobutyl	R _a COO-
4-PyCO-	cyklopentyl	R _a COO-
4-PyCO-	fenyl	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-furyl	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	3-furyl	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-tienyl	R _a COO-

C ₄ H ₇ CO-	3-tienyl	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-pyridyl	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	3-pyridyl	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	4-pyridyl	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	izobutenyl	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	izopropyl	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	cyklopropyl	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	cyklobutyl	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	cyklopentyl	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	fenyl	R _a COO-
EtOCO-	2-furyl	R _a COO-
EtOCO-	3-furyl	R _a COO-
EtOCO-	2-tienyl	R _a COO-
EtOCO-	3-tienyl	R _a COO-
EtOCO-	2-pyridyl	R _a COO-
EtOCO-	3-pyridyl	R _a COO-
EtOCO-	4-pyridyl	R _a COO-
EtOCO-	izobutenyl	R _a COO-
EtOCO-	izopropyl	R _a COO-
EtOCO-	cyklopropyl	R _a COO-
EtOCO-	cyklobutyl	R _a COO-
EtOCO-	cyklopentyl	R _a COO-
EtOCO-	fenyl	R _a COO-
ibueCO-	2-furyl	R _a COO-
ibueCO-	3-furyl	R _a COO-
ibueCO-	2-tienyl	R _a COO-
ibueCO-	3-tienyl	R _a COO-
ibueCO-	2-pyridyl	R _a COO-
ibueCO-	3-pyridyl	R _a COO-
ibueCO-	4-pyridyl	R _a COO-
ibueCO-	izobutenyl	R _a COO-
ibueCO-	izopropyl	R _a COO-

ibueCO-	cyklopropyl	R _a COO-
ibueCO-	cyklobutyl	R _a COO-
ibueCO-	cyklopentyl	R _a COO-
ibueCO-	fenyl	R _a COO-
iBuCO-	2-furyl	R _a COO-
iBuCO-	3-furyl	R _a COO-
iBuCO-	2-tienyl	R _a COO-
iBuCO-	3-tienyl	R _a COO-
iBuCO-	2-pyridyl	R _a COO-
iBuCO-	3-pyridyl	R _a COO-
iBuCO-	4-pyridyl	R _a COO-
iBuCO-	izobutenyl	R _a COO-
iBuCO-	izopropyl	R _a COO-
iBuCO-	cyklopropyl	R _a COO-
iBuCO-	cyklobutyl	R _a COO-
iBuCO-	cyklopentyl	R _a COO-
iBuCO-	fenyl	R _a COO-
iBuOCO-	2-furyl	R _a COO-
iBuOCO-	3-furyl	R _a COO-
iBuOCO-	2-tienyl	R _a COO-
iBuOCO-	3-tienyl	R _a COO-
iBuOCO-	2-pyridyl	R _a COO-
iBuOCO-	3-pyridyl	R _a COO-
iBuOCO-	4-pyridyl	R _a COO-
iBuOCO-	izobutenyl	R _a COO-
iBuOCO-	izopropyl	R _a COO-
iBuOCO-	cyklopropyl	R _a COO-
iBuOCO-	cyklobutyl	R _a COO-
iBuOCO-	cyklopentyl	R _a COO-
iBuOCO-	fenyl	R _a COO-
iProCO-	2-furyl	R _a COO-
iProCO-	3-furyl	R _a COO-

iPrOCO-	2-tienyl	R _a COO-
iPrOCO-	3-tienyl	R _a COO-
iPrOCO-	2-pyridyl	R _a COO-
iPrOCO-	3-pyridyl	R _a COO-
iPrOCO-	4-pyridyl	R _a COO-
iPrOCO-	izobutenyl	R _a COO-
iPrOCO-	izopropyl	R _a COO-
iPrOCO-	cyklopropyl	R _a COO-
iPrOCO-	cyklobutyl	R _a COO-
iPrOCO-	cyklopentyl	R _a COO-
iPrOCO-	fenyl	R _a COO-
nPrOCO-	2-furyl	R _a COO-
nPrOCO-	3-furyl	R _a COO-
nPrOCO-	2-tienyl	R _a COO-
nPrOCO-	3-tienyl	R _a COO-
nPrOCO-	2-pyridyl	R _a COO-
nPrOCO-	3-pyridyl	R _a COO-
nPrOCO-	4-pyridyl	R _a COO-
nPrOCO-	izobutenyl	R _a COO-
nPrOCO-	izopropyl	R _a COO-
nPrOCO-	cyklopropyl	R _a COO-
nPrOCO-	cyklobutyl	R _a COO-
nPrOCO-	cyklopentyl	R _a COO-
nPrOCO-	fenyl	R _a COO-
nPrCO-	2-furyl	R _a COO-
nPrCO-	3-furyl	R _a COO-
nPrCO-	2-tienyl	R _a COO-
nPrCO-	3-tienyl	R _a COO-
nPrCO-	2-pyridyl	R _a COO-
nPrCO-	3-pyridyl	R _a COO-
nPrCO-	4-pyridyl	R _a COO-
nPrCO-	izobutenyl	R _a COO-

nPrCO-	izopropyl	R _a COO-
nPrCO-	cyklopropyl	R _a COO-
nPrCO-	cyklobutyl	R _a COO-
nPrCO-	cyklopentyl	R _a COO-
nPrOCO-	fenyl	R _a COO-
tBuOCO-	cyklopentyl	EtCOO-
benzoyl	cyklopentyl	EtCOO-
2-FuCO-	3-furyl	EtCOO-
2-FuCO-	3-tienyl	EtCOO-
2-FuCO-	2-pyridyl	EtCOO-
2-FuCO-	3-pyridyl	EtCOO-
2-FuCO-	4-pyridyl	EtCOO-
2-FuCO-	izobutenyl	EtCOO-
2-FuCO-	izopropyl	EtCOO-
2-FuCO-	cyklopropyl	EtCOO-
2-FuCO-	cyklobutyl	EtCOO-
2-FuCO-	cyklopentyl	EtCOO-
2-FuCO-	fenyl	EtCOO-
2-ThCO-	3-furyl	EtCOO-
2-ThCO-	3-tienyl	EtCOO-
2-ThCO-	2-pyridyl	EtCOO-
2-ThCO-	3-pyridyl	EtCOO-
2-ThCO-	4-pyridyl	EtCOO-
2-ThCO-	izobutenyl	EtCOO-
2-ThCO-	izopropyl	EtCOO-
2-ThCO-	cyklopropyl	EtCOO-
2-ThCO-	cyklobutyl	EtCOO-
2-ThCO-	cyklopentyl	EtCOO-
2-ThCO-	fenyl	EtCOO-
2-PyCO-	2-furyl	EtCOO-
2-PyCO-	3-furyl	EtCOO-
2-PyCO-	2-tienyl	EtCOO-

2-PyCO-	3-tienyl	EtCOO-
2-PyCO-	2-pyridyl	EtCOO-
2-PyCO-	3-pyridyl	EtCOO-
2-PyCO-	4-pyridyl	EtCOO-
2-PyCO-	izobutenyl	EtCOO-
2-PyCO-	izopropyl	EtCOO-
2-PyCO-	cyklopropyl	EtCOO-
2-PyCO-	cyklobutyl	EtCOO-
2-PyCO-	cyklopentyl	EtCOO-
2-PyCO-	fenyl	EtCOO-
3-PyCO-	2-furyl	EtCOO-
3-PyCO-	3-furyl	EtCOO-
3-PyCO-	3-tienyl	EtCOO-
3-PyCO-	2-pyridyl	EtCOO-
3-PyCO-	3-pyridyl	EtCOO-
3-PyCO-	4-pyridyl	EtCOO-
3-PyCO-	izobutenyl	EtCOO-
3-PyCO-	izopropyl	EtCOO-
3-PyCO-	cyklopropyl	EtCOO-
3-PyCO-	cyklobutyl	EtCOO-
3-PyCO-	cyklopentyl	EtCOO-
3-PyCO-	fenyl	EtCOO-
4-PyCO-	2-furyl	EtCOO-
4-PyCO-	3-furyl	EtCOO-
4-PyCO-	3-tienyl	EtCOO-
4-PyCO-	2-pyridyl	EtCOO-
4-PyCO-	3-pyridyl	EtCOO-
4-PyCO-	4-pyridyl	EtCOO-
4-PyCO-	izobutenyl	EtCOO-
4-PyCO-	izopropyl	EtCOO-
4-PyCO-	cyklopropyl	EtCOO-
4-PyCO-	cyklobutyl	EtCOO-

4-PyCO-	cyklopentyl	EtCOO-
4-PyCO-	fenyl	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-furyl	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-tienyl	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	2-pyridyl	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-pyridyl	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	4-pyridyl	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	izobutenyl	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	izopropyl	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	cyklopropyl	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	cyklobutyl	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	cyklopentyl	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	fenyl	EtCOO-
EtOCO-	3-furyl	EtCOO-
EtOCO-	3-tienyl	EtCOO-
EtOCO-	2-pyridyl	EtCOO-
EtOCO-	3-pyridyl	EtCOO-
EtOCO-	4-pyridyl	EtCOO-
EtOCO-	izobutenyl	EtCOO-
EtOCO-	izopropyl	EtCOO-
EtOCO-	cyklopropyl	EtCOO-
EtOCO-	cyklobutyl	EtCOO-
EtOCO-	cyklopentyl	EtCOO-
EtOCO-	fenyl	EtCOO-
ibueCO-	2-furyl	EtCOO-
ibueCO-	3-furyl	EtCOO-
ibueCO-	3-tienyl	EtCOO-
ibueCO-	2-pyridyl	EtCOO-
ibueCO-	3-pyridyl	EtCOO-
ibueCO-	4-pyridyl	EtCOO-
ibueCO-	izobutenyl	EtCOO-
ibueCO-	izopropyl	EtCOO-

ibueCO-	cyklopropyl	EtCOO-
ibueCO-	cyklobutyl	EtCOO-
ibueCO-	cyklopentyl	EtCOO-
ibueCO-	fenyl	EtCOO-
iBuCO-	2-furyl	EtCOO-
ibuCO-	3-furyl	EtCOO-
iBuCO-	2-tienyl	EtCOO-
iBuCO-	3-tienyl	EtCOO-
iBuCO-	2-pyridyl	EtCOO-
iBuCO-	3-pyridyl	EtCOO-
iBuCO-	4-pyridyl	EtCOO-
iBuCO-	izobutenyl	EtCOO-
iBuCO-	izopropyl	EtCOO-
iBuCO-	cyklopropyl	EtCOO-
iBuCO-	cyklobutyl	EtCOO-
iBuCO-	cyklopentyl	EtCOO-
iBuCO-	fenyl	EtCOO-
iBuOCO-	2-furyl	EtCOO-
iBuOCO-	2-pyridyl	EtCOO-
iBuOCO-	3-pyridyl	EtCOO-
IBuOCO-	4-pyridyl	EtCOO-
iBuOCO-	izopropyl	EtCOO-
iBuOCO-	cyklobutyl	EtCOO-
iBuOCO-	cyklopentyl	EtCOO-
iBuOCO-	fenyl	EtCOO-
iPrOCO-	3-furyl	EtCOO-
iPrOCO-	3-tienyl	EtCOO-
iPrOCO-	2-pyridyl	EtCOO-
iPrOCO-	3-pyridyl	EtCOO-
iPrOCO-	4-pyridyl	EtCOO-
iPrOCO-	izobutenyl	EtCOO-
iPrOCO-	izopropyl	EtCOO-

iPrOCO-	cyklopropyl	EtCOO-
iPrOCO-	cyklobutyl	EtCOO-
iPrOCO-	cyklopentyl	EtCOO-
iPrOCO-	fenyl	EtCOO-
nPrOCO-	2-furyl	EtCOO-
nPrOCO-	3-furyl	EtCOO-
nPrOCO-	2-tienyl	EtCOO-
nPrOCO-	3-tienyl	EtCOO-
nPrOCO-	2-pyridyl	EtCOO-
nPrOCO-	3-pyridyl	EtCOO-
nPrOCO-	4-pyridyl	EtCOO-
nPrOCO-	izobutenyl	EtCOO-
nPrOCO-	izopropyl	EtCOO-
nPrOCO-	cyklopropyl	EtCOO-
nPrOCO-	cyklobutyl	EtCOO-
nPrOCO-	cyklopentyl	EtCOO-
nPrOCO-	fenyl	EtCOO-
nPrCO-	3-furyl	EtCOO-
nPrCO-	3-tienyl	EtCOO-
nPrCO-	2-pyridyl	EtCOO-
nPrCO-	3-pyridyl	EtCOO-
nPrCO-	4-pyridyl	EtCOO-
nPrCO-	izobutenyl	EtCOO-
nPrCO-	izopropyl	EtCOO-
nPrCO-	cyklopropyl	EtCOO-
nPrCO-	cyklobutyl	EtCOO-
nPrCO-	cyklopentyl	EtCOO-
nPrCO-	fenyl	EtCOO-

Príklad 4

Podľa postupov opísaných v príklade 1 a inde v tejto prihláške, sa môžu pripraviť nasledujúce špecifické taxány, ktoré majú štruktúrny vzorec 15, kde R_7 je hydroxy a R_{10} v každej z týchto sérií (tj. v každej so série "A" až "K") má význam uvedený vyššie, včítane kde R_{10} je $R_{10a}COO^-$ a R_{10a} je (i) substituovaný alebo nesubstituovaný, výhodne nesubstituovaný C_2 až C_8 alkyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický), ako je etyl, propyl, butyl, pentyl alebo hexyl, (ii) substituovaný alebo nesubstituovaný, výhodne nesubstituovaný C_2 až C_8 alkenyl (priamy, rozvetvený alebo cyklický), ako etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl alebo hexenyl, (iii) substituovaný alebo nesubstituovaný, výhodne nesubstituovaný C_2 až C_8 alkynyl (priamy alebo rozvetvený), ako etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl alebo hexynyl, (iv) substituovaný alebo nesubstituovaný, výhodne nesubstituovaný fenyl, alebo (v) substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaromatický zvyšok, ako furyl, tienyl alebo pyridyl.

V zlúčeninách série "A" má X_{10} význam, ako je definované v tomto dokumente. Výhodne heterocyklo znamená substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl alebo pyridyl, X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl (napríklad terc-butyl) a R_7 a R_{10} majú vždy stereochemickú konfiguráciu beta.

V zlúčeninách série "B" majú X_{10} a R_{2a} význam, ako je definované v tomto dokumente. Výhodne heterocyklo znamená substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl alebo pyridyl, X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl (napríklad terc-butyl), R_{2a} je výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl a R_7 a

R_{10} majú vždy stereochemickú konfiguráciu beta.

V zlúčeninách série "C" majú X_{10} a R_{9a} význam ako je definované v tomto dokumente. Výhodne heterocyklo znamená substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl alebo pyridyl, X_{10} je výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl (napríklad terc-butyl), R_{9a} je výhodne substituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl a R_7 , R_9 a R_{10} majú vždy stereochemickú konfiguráciu beta.

V zlúčeninách sérií "D" a "E" má X_{10} význam ako je definované v tomto dokumente. Výhodne heterocyklo znamená substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl alebo pyridyl, X_{10} je výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl (napríklad terc-butyl) a R_7 , R_9 (len séria D) a R_{10} majú vždy stereochemickú konfiguráciu beta.

V zlúčeninách série "F" majú X_{10} , R_{2a} a R_{9a} význam ako je definované v tomto dokumente. Výhodne heterocyklo znamená substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl alebo pyridyl, X_{10} je výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl (napríklad terc-butyl), R_{2a} je výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl a R_7 , R_9 a R_{10} majú vždy stereochemickú konfiguráciu beta.

V zlúčeninách série "G" majú X_{10} a R_{2a} význam ako je definované v tomto dokumente. Výhodne heterocyklo znamená substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl alebo pyridyl, X_{10} je výhodne substituovaný alebo nesubstitu-

ovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl (napríklad terc-butyl), R_{2a} je výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl a R_7 , R_9 a R_{10} majú vždy stereochemickú konfiguráciu beta.

V zlúčeninách série "H" má X_{10} význam, ako je definované v tomto dokumente. Výhodne heterocyklo znamená substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl alebo pyridyl, X_{10} je výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl (napríklad terc-butyl), R_{2a} je výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl a R_7 a R_{10} majú vždy stereochemickú konfiguráciu beta.

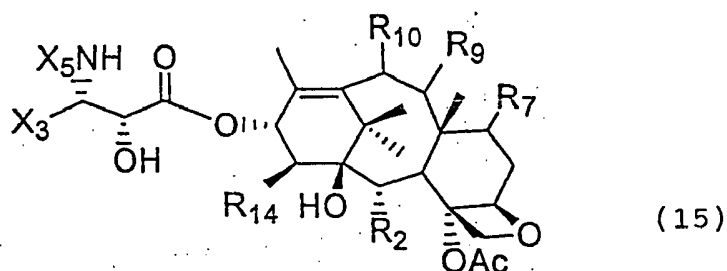
V zlúčeninách série "I" majú X_{10} a R_{2a} význam ako je definované v tomto dokumente. Výhodne heterocyklo znamená substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl alebo puridyl, X_{10} je výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl (napríklad terc-butyl), R_{2a} je výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl a R_7 a R_{10} majú vždy stereochemickú konfiguráciu beta.

V zlúčeninách série "J" majú X_{10} a R_{2a} význam ako je definované v tomto dokumente. Výhodne heterocyklo znamená substituovaný alebo nasubstituovaný furyl, tienyl alebo pyridyl, X_{10} je výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl (napríklad terc-butyl), R_{2a} je výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl a R_7 , R_9 a R_{10} majú vždy stereochemickú konfiguráciu beta.

V zlúčeninách série "K" majú X_{10} , R_{2a} a R_{9a} význam ako

je definované v tomto dokumente. Výhodne heterocyklo znamená substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl alebo pyridyl, X_{10} je výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl, (napríklad terc-butyl), R_{2a} je výhodne substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, tienyl, pyridyl, fenyl alebo nižší alkyl a R_7 , R_9 a R_{10} majú vždy stereochemickú konfiguráciu beta.

Ktorýkoľvek substituent z X_3 , X_5 , R_2 , R_7 a R_9 môže byť hydrokarbyl alebo akýkoľvek substituent obsahujúci heteroatóm, vybratý zo skupiny, ktorú tvorí heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chránený hydroxy, keto, acyloxy, nitro, amíno, amido, tiol, ketal, ester a éterové časti, nie však časti obsahujúce fosfor.



Séria	X ₅	X ₃	R ₁₀	R ₂	R ₉	R ₁₄
A1	-COOX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A2	-COX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A3	-CONHX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A4	-COOX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A5	-COX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A6	-CONHX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A7	-COOX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A8	-COX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A9	-CONHX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A10	-COOX ₁₀	případné substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A11	-COX ₁₀	případné substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H

A12	-CONHX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
B1	-COOX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B2	-COX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B3	-CONHX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B4	-COOX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B5	-COX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B6	-CONHX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B7	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B8	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B9	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B10	-COOX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B11	-COX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B12	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H

C1	-COOX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C2	-COX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C3	-CONHX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C4	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C5	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C6	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C7	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C8	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C9	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C10	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C11	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C12	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
D1	-COOX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D2	-COX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D3	-CONHX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H

D4	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D5	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D6	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D7	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D8	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D9	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D10	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D11	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D12	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
E1	-COOX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E2	-COX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E3	-CONHX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E4	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH

E5	-COX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E6	-CONHX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E7	-COOX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E8	-COX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E9	-CONHX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E10	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E11	-COX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E12	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
F1	-COOX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F2	-COX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F3	-CONHX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F4	-COOX ₁₀	případne substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F5	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H

F6	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F7	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F8	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F9	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F10	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F11	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F12	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
G1	-COOX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G2	-COX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G3	-CONHX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G4	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G5	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G6	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H

G7	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G8	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G9	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G10	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G11	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G12	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
H1	-COOX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H2	-COX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H3	-CONHX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H4	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H5	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H6	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H7	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH

H8	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H9	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H10	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H11	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H12	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
I1	-COOX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I2	-COX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I3	-CONHX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I4	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I5	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I6	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I7	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I8	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH

I9	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I10	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I11	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I12	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
J1	-COOX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J2	-COX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J3	-CONHX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J4	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J5	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J6	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J7	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J8	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J9	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH

J10	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J11	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J12	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
K1	-COOX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K2	-COX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K3	-CONHX ₁₀	heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K4	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-		OH
K5	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K6	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K7	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K8	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K9	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K10	-COOX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH

K11	-COX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K12	-CONHX ₁₀	případně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH

Príklad 5

Cytotoxicita in vitro meraná skúškou na tvorbu bunecných kolónií

Štyristo buniek (HCT116) sa umiestni do 60 mm Petriho misiek obsahujúcich 2,7 ml média (modifikované McCoyovo médium obsahujúce 10 % zárodočného hovädzieho séra a 100 jednotiek / ml penicilínu a 100 g/ml streptomycínu). Bunky sa inkubujú v CO₂ inkubátore pri 37 ° C počas 5 hodín, pričom bunky sa prilepia na dne misky. Pripraví sa roztok zlúčeniny podľa príkladu 2 v čerstvom médiu v 10 násobnej koncentrácii ako je finálna koncentrácia a potom sa pridá 0,3 ml tohto zásobného roztoku do 2,7 ml média na misku. Bunky sa inkubujú s liečivom 72 hodín pri 37 ° C. Ku koncu inkubácie sa médium obsahujúce liečivo dekantuje, misky sa prepláchnu 4 ml Hankovho vyrovnávacieho solného roztoku (HBSS), pridá sa 5 ml čerstvého média a misky sa vrátia do inkubátora na tvorbu kolónií. Bunečné kolónie sa spočítajú po 7 dňoch s použitím čítača kolónií. Spočítajú sa bunky, ktoré prežili a na každú zlúčeninu sa stanovia hodnoty ID₅₀ (koncentrácia liečiva produkujúca 50 % inhibície tvorby kolónií).

Zlúčenina	IN VITRO ID 50 (nm) HCT116
taxol	2,1
docetaxel	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
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
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

Príklad 6

Príprava roztokov na orálne podanie

Roztok 1: Protinádorová zlúčenina 0499 sa rozpustí v etanole za vzniku roztoku obsahujúceho 106 mg zlúčeniny na ml roztoku. Za miešania sa pridá ekvivalentný objem roztoku Cremophor® EL, a tak vznikne roztok, obsahujúci 53 mg zlúčeniny 0499 na ml roztoku. Tento roztok sa zriedi za použitia 9 dielov hmotnosti fyziologického roztoku a získa sa farmaceuticky prijateľný roztok na podanie pacientovi.

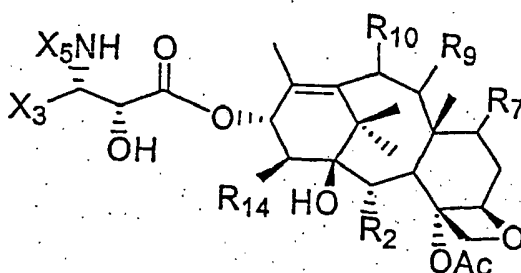
Roztok 2: Protinádorová zlúčenina 0550 sa rozpustí v etanole za vzniku roztoku, obsahujúceho 140 mg zlúčeniny na ml roztoku. Za miešania sa pridá ekvivalentný objem roztoku Cremophor® EL a tak vznikne roztok, obsahujúci 70 mg zlúčeniny 0550 na ml roztoku. Tento roztok sa zriedi za použitia 9 hmotnostných dielov fyziologického roztoku a získa sa farmaceuticky prijateľný roztok na podanie pacientovi.

Roztok 3: Pritinádorová zlúčenina 0611 sa rozpustí v etanole za vzniku roztoku, obsahujúceho 150 mg zlúčeniny na ml roztoku. Za miešania sa pridá ekvivalentný objem roztoku Cremophor® EL a tak vznikne roztok, obsahujúci 75 mg zlúčeniny 0611 na ml roztoku. Tento roztok sa zriedi za použitia 9 hmotnostných dielov fyziologického roztoku a získa sa farmaceuticky prijateľný roztok na podanie pacientovi.

Roztok 4: Protinádorová zlúčenina 0748 sa rozpustí v etanole za vzniku roztoku, obsahujúceho 266 mg zlúčeniny na ml roztoku. Za miešania sa pridá ekvivalentný objem roztoku Cremophor® EL a tak vznikne roztok, ktorý obsahuje 133 mg zlúčeniny 0748 na ml roztoku. Tento roztok sa zriedi za použitia 9 hmotnostných dielov fyziologického roztoku a získa sa farmaceuticky prijateľný roztok na podanie pacientovi.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Taxán, ktorý má všeobecný vzorec:



kde

R_2 je acyloxy,

R_7 je hydroxy,

R_9 je keto, hydroxy alebo acyloxy,

R_{10} je $R_{10}COO-$,

R_{10a} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl alebo heterocyklo, kde uvedený hydrokarbyl alebo substituovaný hydrokarbyl obsahuje atómy v alfa a beta polohách vzhľadom na atóm uhlíka, ktorý je substituovaný skupinou R_{10a} ,

R_{14} je vodíka alebo hydroxy,

X_3 je heterocyklo, substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, alkynyl, kde alkyl obsahuje aspoň dva atómy uhlíka,

X_5 je $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ alebo $-CONHX_{10}$,

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl alebo heterocyklo.

Ac je acetyl.

2. Taxán podľa nároku 1, kde R_{10a} je substituovaný alebo nesubstituovaný C_2-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl alebo C_2-C_8 alkynyl.

3. Taxán podľa nároku 2, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_2 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl alebo C_2 - C_8 alkynyl.

4. Taxán podľa nároku 2, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl alebo C_2 - C_8 alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl alebo C_2 - C_8 alkynyl.

5. Taxán podľa nároku 2, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

6. Taxán podľa nároku 2, kde R_{14} je vodík.

7. Taxán podľa nároku 6, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_2 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl alebo C_2 - C_8 alkynyl.

8. Taxán podľa nároku 6, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl alebo C_2 - C_8 alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl alebo C_2 - C_8 alkynyl.

9. Taxán podľa nároku 6, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

10. Taxán podľa nároku 2, kde R_2 je benzyloxy.

11. Taxán podľa nároku 10, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_2 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl alebo C_2 - C_8 alkynyl.

12. Taxán podľa nároku 10, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

13. Taxán podľa nároku 10, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

14. Taxán podľa nároku 2, kde R_{14} je vodík a R_9 je keto.

15. Taxán podľa nároku 14, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

16. Taxán podľa nároku 14, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

17. Taxán podľa nároku 14, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

18. Taxán podľa nároku 2, kde R_2 je benzyloxy a R_9 je keto.

19. Taxán podľa nároku 18, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

20. Taxán podľa nároku 18, kde je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

21. Taxán podľa nároku 18, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

22. Taxán podľa nároku 2, kde R_{14} je vodík a R_2 je benzyloxy.

23. Taxán podľa nároku 22, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

24. Taxán podľa nároku 22, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

25. Taxán podľa nároku 20, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

26. Taxán podľa nároku 2, kde R_{14} je vodík, R_9 je keto a R_2 je benzyloxy.

27. Taxán podľa nároku 26, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

28. Taxán podľa nároku 26, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

29. Taxán podľa nároku 26, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

30. Taxán podľa nároku 1, kde R_{10a} je $R_{10a}\text{COO}-$ a R_{7a} je $C_2 - C_8$ alkyl.

31. Taxán podľa nároku 30, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

32. Taxán podľa nároku 30, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je COOX_{10} a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

33. Taxán podľa nároku 30, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

34. Taxán podľa nároku 30, kde R_{14} je vodík.

35. Taxán podľa nároku 34, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

36. Taxán podľa nároku 34, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je

substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

37. Taxán podľa nároku 34, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

38. Taxán podľa nároku 30, kde R_2 je benzyloxy.

39. Taxán podľa nároku 38, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

40. Taxán podľa nároku 38, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

41. Taxán podľa nároku 38, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

42. Taxán podľa nároku 30, kde R_{14} je vodík a R_9 je keto.

43. Taxán podľa nároku 42, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

44. Taxán podľa nároku 42, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl,

2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl, alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

45. Taxán podľa nároku 42, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

46. Taxán podľa nároku 30, kde R_2 je benzyloxy a R_9 je keto.

47. Taxán podľa nároku 46, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

48. Taxán podľa nároku 46, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

49. Taxán podľa nároku 46, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

50. Taxán podľa nároku 30, kde R_{14} je vodík a R_2 je benzyloxy.

51. Taxán podľa nároku 50, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

52. Taxán podľa nároku 50, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl,

2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

53. Taxán podľa nároku 50, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

54. Taxán podľa nároku 30, kde R_{14} je vodík, R_9 je keto a R_2 je benzyloxy.

55. Taxán podľa nároku 54, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

56. Taxán podľa nároku 54, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

57. Taxán podľa nároku 54, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

58. Taxán podľa nároku 1, kde R_{10a} je etyl.

59. Taxán podľa nároku 58, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

60. Taxán podľa nároku 58, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl,

2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl, alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

61. Taxán podľa nároku 58, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

62. Taxán podľa nároku 58, kde R_{14} je vodík.

63. Taxán podľa nároku 62, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

64. Taxán podľa nároku 62, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl, alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

65. Taxán podľa nároku 62, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

66. Taxán podľa nároku 58, kde R_2 je benzyloxy.

67. Taxán podľa nároku 66, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

68. Taxán podľa nároku 66, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je

substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl, alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

69. Taxán podľa nároku 66, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

70. Taxán podľa nároku 58, kde R_{14} je vodík a R_9 je keto.

71. Taxán podľa nároku 70, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

72. Taxán podľa nároku 70, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl, alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

73. Taxán podľa nároku 70, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

74. Taxán podľa nároku 58, kde R_2 je benzyloxy a R_9 je keto.

75. Taxán podľa nároku 74, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

76. Taxán podľa nároku 74, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

77. Taxán podľa nároku 74, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

78. Taxán podľa nároku 58, kde R_{14} je vodík a R_2 je benzyloxy.

79. Taxán podľa nároku 78, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

80. Taxán podľa nároku 78, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

81. Taxán podľa nároku 78, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

82. Taxán podľa nároku 58, kde R_{14} je vodík a R_9 je keto a R_2 je benzyloxy.

83. Taxán podľa nroku 82, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

84. Taxán podľa nároku 82, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

85. Taxán podľa nároku 82, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

86. Taxán podľa nároku 82, kde X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

87. Taxán podľa nároku 86, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

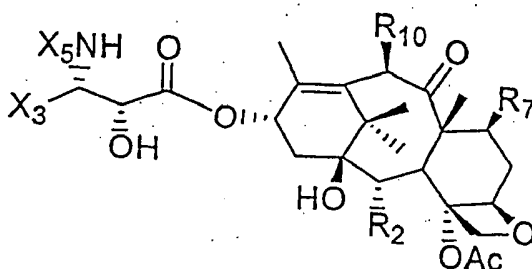
88. Taxán podľa nároku 86, kde X_3 je furyl alebo tienyl.

89. Taxán podľa nároku 86, kde X_3 je 2-furyl.

90. Taxán podľa nároku 86, kde X_3 je 2-tienyl.

91. Taxán podľa nároku 86, kde X_3 je cykloalkyl.

92. Taxán, ktorý má vzorec



R_2 je acyloxy

R_7 je hydroxy,

R_{10} je $R_{10}COO-$,

X_3 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, alkynyl alebo heterocyklo, kde alkyl obsahuje aspoň dva atómy uhlíka,

X_5 je $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ alebo $CONHX_{10}$,

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl alebo heterocyklo, a

R_{10a} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl alebo heterocyklo, kde uvedený hydrokarbyl alebo substituovaný hydrokarbyl obsahuje atómy v alfa a beta polohách vzhľadom na atóm uhlíka, ktorý je substituovaný skupinou R_{10a} .

Ac je acetyl.

93. Taxán podľa nároku 92, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

94. Taxán podľa nároku 93, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

95. Taxán podľa nároku 93, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

96. Taxán podľa nároku 92, kde X_3 je furyl alebo tienyl.

97. Taxán podľa nároku 96, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je

substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

98. Taxán podľa nároku 96, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

99. Taxán podľa nároku 93, kde X_3 je cykloalkyl.

100. Taxán podľa nároku 99, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

101. Taxán podľa nároku 99, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

102. Taxán podľa nároku 93, kde X_3 je izobutenyl.

103. Taxán podľa nároku 102, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

104. Taxán podľa nároku 102, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

105. Taxán podľa nároku 92, kde R_{10a} je etyl alebo propyl.

106. Taxán podľa nároku 105, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

107. Taxán podľa nároku 106, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

108. Taxán podľa nároku 106, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

109. Taxán podľa nároku 105, kde X_3 je furyl alebo tienyl.

110. Taxán podľa nároku 109, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

111. Taxán podľa nároku 109, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

112. Taxán podľa nároku 105, kde X_3 je cykloalkyl.

113. Taxán podľa nároku 112, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je

substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

114. Taxán podľa nároku 112, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

115. Taxán podľa nároku 105, kde X_3 je izobutenyl.

116. Taxán podľa nároku 115, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl, alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

117. Taxán podľa nároku 115, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

118. Taxán podľa nároku 92, kde X_3 je furyl alebo tienyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

119. Taxán podľa nároku 92, kde X_3 je substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

120. Taxán podľa nároku 92, kde X_3 je substituovaný alebo nesubstituovaný tienyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

121. Taxán podľa nároku 92, kde X_3 je izobutenyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

122. Taxán podľa nároku 92, kde X_3 je alkyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

123. Taxán podľa nároku 92, kde X_3 je 2-furyl alebo 2-tienyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

124. Taxán podľa nároku 92, kde X_3 je 2-furyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

125. Taxán podľa nároku 92, kde X_3 je 2-tienyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

126. Taxán podľa nároku 92, kde X_3 je izobutenyl, X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

127. Taxán podľa nároku 92, kde X_3 je cykloalkyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

128. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje taxán podľa nároku 1 a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič.

129. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 128, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

130. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 129,

v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

131. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 129, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

132. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 128, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R_{10a} je etyl alebo propyl.

133. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 132, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_2 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

134. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 133, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný alebo nesubstituovaný $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

135. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 133, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

136. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 129, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je furyl alebo tienyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$

a X_{10} je terc-butyl.

137. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 129, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je substituovaný alebo nesubstituovaný furyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

138. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 129, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je substituovaný alebo nesubstituovaný tienyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

139. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 129, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je izobutenyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

140. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 129, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je alkyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

141. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 129, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je 2-furyl alebo 2-tienyl, R_{10a} je etyl, X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

142. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 129, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je 2-furyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

143. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 129, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je 2-tienyl, R_{10a}

je etyl a X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

144. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 129, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je izobutenyl, X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

145. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 129, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je cykloalkyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

146. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje taxán podľa nároku 92 a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič.

147. farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje taxán podľa nároku 96 a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič.

148. Kompozícia na orálne podanie, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje taxán podľa nároku 1 a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný nosič.

149. Kompozícia podľa nároku 148, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

150. Kompozícia podľa nároku 149, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R_{10a} je etyl alebo propyl.

151. Kompozícia podľa nároku 150, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

152. Kompozícia podľa nároku 150, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že R_{14} je vodík, R_2 je benzyloxy a X_5 je $-COX_{10}$, kde X_5 je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ kde X_{10} je terc-butyl.

153. Kompozícia podľa nároku 152, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je izobutenyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

154. Kompozícia podľa nároku 152, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je fenyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

155. Kompozícia podľa nároku 152, v y z n a č u j ú c a s a t ý m že X_3 je furyl alebo tienyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

156. Kompozícia podľa nároku 155, kde X_3 je furyl.

157. Kompozícia podľa nároku 152, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X_3 je fenyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl.

158. Spôsob inhibície rastu nádoru u cicavca, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že uvedený spôsob zahŕňa orálne podanie terapeuticky účinného množstva kompozície obsahujúcej taxán podľa nároku 1 a aspoň jeden farmaceutický prijateľný nosič.

159. Spôsob podľa nároku 158, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, $C_1 - C_8$ alkyl, $C_2 - C_8$ alkenyl alebo $C_2 - C_8$ alkynyl.

160. Spôsob podľa nároku 159, kde R_{10a} je etyl alebo propyl.

161. Spôsob podľa nároku 160, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl alebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

162. Spôsob podľa nároku 161, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R_{14} je vodík a R_2 je benzyloxy.

163. Spôsob podľa nároku 162, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že X_3 je izobutenyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

164. Spôsob podľa nároku 162, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že X_3 je fenyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

165. Spôsob podľa nároku 162, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že X_3 je furyl alebo tienyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je terc-butyl.

166. Spôsob podľa nároku 165, kde X_3 je furyl.

167. Spôsob podľa nároku 162, kde X_3 je fenyl, R_{10a} je etyl a X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl.