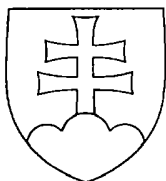


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania prihlášky **18. 8. 1999**
(31) Číslo prioritnej prihlášky **98115650.8
60/123 843**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky **20. 8. 1998
11. 3. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority **EP, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky **10. 7. 2001**
Vestník ÚPV SR č **07/2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT **PCT/EP99/06292**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT **WO00/10547**

(21) Číslo dokumentu

235-2001

(13) Druh dokumentu **A3**

(51) Int Cl ⁷

A61K 31/335

- (71) Prihlasovateľ **AVENTIS PHARMA S. A., Antony, FR;**
(72) Pôvodca **Bissery Marie-Christine, Vitry sur Seine, FR;**
Vrignaud Patricia, Combs la Ville, FR;
Roberts Simon, Harlow, Essex, GB;
Brealey Clive, Wigginton, Tring, Herts, GB;
(74) Zástupca **Chmelíková Jana,,RNDr., INVENTA, Bratislava, SK;**

(54) Názov **Použitie derivátov taxoidov**

- (57) Anotácia
Použitie derivátov taxoidov na prípravu liečiva na liečenie
abnormálnej bunkovej proliferácie rôznych rezistentných
bunkových kmeňov exprimujúcich P-glykoproteín, ktorý je
rezistentný proti viacerým liečivám Týmto typom buniek
sú napríklad bunky rakoviny hrubého čreva Zlúčenina
podľa predkladaného vynálezu je taktiež vhodná na liečenie
rakoviny hrubého čreva cicavcov vrátane človeka

SK 235-2001 A3

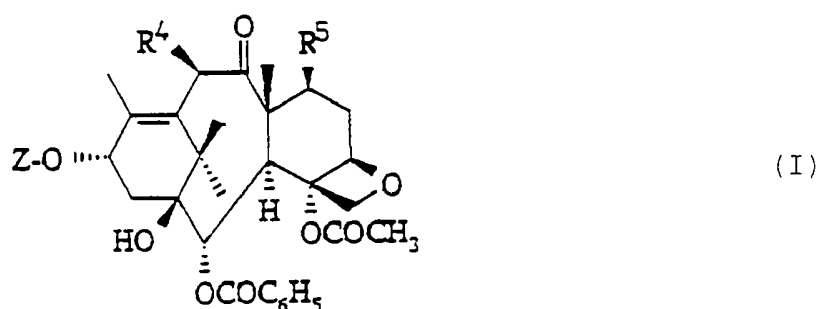
Použitie derivátov taxoidov

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nového použitia derivátov taxoidov. Presnejšie sa týka spôsobu liečenia abnormálnej bunkovej proliferácie rôznych rezistentných bunkových kmeňov exprimujúcich P-glykoproteín, ktorý je rezistentný proti viacerým liečivám (multidrug resistance P-glycoprotein). Medzi tieto typy buniek patria bunky rakoviny hrubého čreva.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka liečenia abnormálnej proliferácie rôznych rezistentných bunkových kmeňov exprimujúcich P-glykoproteín, ktorý je rezistentný proti viacerým liečivám a taktiež sa týka liečenia nádorov hrubého čreva cicavcov, vrátane človeka podávaním zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej solvátu:



kde

Z je atóm vodíka alebo skupina všeobecného vzorca II:



kde:

R^1 je

benzoylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi atómami alebo skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu a alkylové skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka alebo trifluórmetylové skupiny;

tenoylová skupina alebo furoylová skupina alebo skupina $R^2-O-CO-$, kde R^2 je

alkylová skupina obsahujúca 1 až 8 atómov uhlíka,

alkenylová skupina obsahujúca 2 až 8 atómov uhlíka,

alkinylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka,

cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka,

cykloalkenylová skupina obsahujúca 4 až 6 atómov uhlíka alebo

bicykloalkylová skupina obsahujúca 7 až 10 atómov uhlíka,

tieto skupiny sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu a hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina, v ktorej alkylové časti obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, piperidinoskupina alebo morfolinoskupina, 1-piperazinylová skupina (prípadne substituovaná v polohe 4 alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo fenylalkylovou skupinou obsahujúcou v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka), cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkenylová skupina obsahujúca 4 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina (prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami alebo skupinami vybranými z atómu halogénu a alkylových skupín obsahujúcich 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxy skupín obsahujúcich 1 až 4 atómy uhlíka), kyanoskupina alebo karboxylová skupina alebo alkoxykarbonylová skupina, v ktorej



alkylová časť obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka,

fenylová skupina alebo α - alebo β -naftylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami alebo skupinami vybranými z atómov halogénu a alkylových skupín obsahujúcich 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxyskupín obsahujúcich 1 až 4 atómy uhlíka alebo

päťčlenná aromatická heterocyklická skupina výhodne vybraná z furylovej a tienylovej skupiny,

alebo nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca 4 až 6 atómov uhlíka, prípadne substituovaná jednou alebo viacerými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka,

R^3 je

nerozvetvená alebo rozvetvená alkylová skupina obsahujúca 1 až 8 atómov uhlíka,

nerozvetvená alebo rozvetvená alkenylová skupina obsahujúca 2 až 8 atómov uhlíka,

nerozvetvená alebo rozvetvená alkinylová skupina obsahujúca 2 až 8 atómov uhlíka,

cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka,

fenylová alebo α - alebo β -naftylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami alebo skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu a alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkoxyskupina, alkyltioskupina, aryloxyskupina, aryltioskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, merkaptoskupina, formylová skupina, acylová skupina, acylaminoskupina, aroylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina a trifluórmetylová skupina,

alebo päťčlenný aromatický heterocyklus obsahujúci jeden alebo viac rovnakých alebo rôznych heteroatómov vybraných zo skupiny, ktorú tvoria atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry a prípadne substituovaná jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu a alkylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, acylová skupina, arylkarbonylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina alebo alkoxykarbonylová skupina,

pričom sa rozumie, že v substituentoch fenylovej skupiny, α - alebo β -naftylovej skupiny a aromatickej heterocyklickej skupiny obsahujú alkylové skupiny alebo alkylové časti iných skupín 1 až 4 atómy uhlíka a že alkenylové a alkinylové skupiny obsahujú 2 až 8 atómov uhlíka a že arylové skupiny sú fenylová skupina alebo α - alebo β -naftylová skupina,

R^4 je

alkoxyskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka v nerozvetvenom alebo rozvetvenom reťazci,

alkenyloxyskupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka v nerozvetvenom alebo rozvetvenom reťazci,

alkinyloxyskupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka v nerozvetvenom alebo rozvetvenom reťazci,

cykloalkoxyskupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka alebo cykloalkenyloxyskupina obsahujúca 4 až 6 atómov uhlíka,

tieto skupiny sú prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu alebo alkoxy skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka alebo karboxylovými skupinami, alkyloxykarbonylovými skupinami, ktoré v alkylovej časti obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, kyanoskupinami alebo karbamoylovými skupinami alebo N-alkyl-

karbamoylovými skupinami alebo N,N-dialkylkarbamoylovými skupinami, ktorých každá alkylová časť obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka alebo spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria nasýtený päťčlenný alebo šesťčlenný heterocyklický zvyšok prípadne obsahujúci druhý heteroatóm vybraný z atómu kyslíka, atómu síry alebo atómu dusíka, prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo fenylovou skupinou alebo fenylalkylovou skupinou, v ktorej obsahuje alkylová časť 1 až 4 atómy uhlíka,

R^5 je

alkoxyskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka v nerozvetvenom alebo rozvetvenom reťazci,

alkenyloxyskupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka,

alkinyloxyskupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka,

cykloalkyloxyskupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka,

cykloalkenyloxyskupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka,

tieto skupiny sú prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu alebo alkoxy skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupinami obsahujúcimi 2 až 4 atómy uhlíka alebo karboxylovými skupinami, alkyloxykarbonylovými skupinami, ktoré v alkylovej časti obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, kyanoskupinami alebo karbamoylovými skupinami alebo N-alkylkarbamoylovými skupinami alebo N,N-dialkylkarbamoylovými skupinami, ktorých každá alkylová časť obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka alebo spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria nasýtený päťčlenný alebo šesťčlenný heterocyklický zvyšok prípadne obsahujúci druhý heteroatóm vybraný z atómu kyslíka, atómu síry alebo atómu dusíka, prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo fenylovou skupinou alebo fenylalkylovou skupinou, v ktorej obsahuje alkylová časť 1 až 4 atómy uhlíka,

Výhodne arylové skupiny, ktoré môžu predstavovať skupinu R^3 ,

sú fenylová skupina alebo α - alebo β -naftylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami alebo skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu) a alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkoxy skupina, alkyltio skupina, aryloxy skupina, aryltio skupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, merkaptoskupina, formylová skupina, acylová skupina, acylaminoskupina, aroylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina a trifluórmetylová skupina, pričom sa rozumie, že alkylové skupiny a alkylové časti iných skupín obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, že alkenylové a alkinylové skupiny obsahujú 2 až 8 atómov uhlíka a že arylovými skupinami sú fenylová skupina alebo α - alebo β -naftylová skupina.

Výhodne heterocyklická skupina, ktorá môže predstavovať skupinu R^3 , je päťčlenná aromatická heterocyklická skupina obsahujúca jeden alebo viac rovnakých alebo rôznych atómov vybraných z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, prípadne substituovaná jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu) a alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, arylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, aryloxy skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, acylaminoskupina, kde acylová časť obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylaminoskupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, acylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, arylkarbonylová skupina obsahujúca v arylovej časti 6 až 10 atómov uhlíka, kyanoskupina, karboxylová skupina

alebo karbamoylová skupina, alkylnkarbamoylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylnkarbamoylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxykarbamoylová skupina obsahujúca v alkoxylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka.

Výhodne sú skupiny R^4 a R^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, nerozvetvená alebo rozvetvená alkoxykupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná skupinou vybranou zo skupiny, ktorú tvoria metoxyskupina, etoxyskupina, etyltioskupina, karboxylová skupina, metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina, kyanoskupina, karbamoylová skupina, N-metylnkarbamoylová skupina, N-etylnkarbamoylová skupina, N,N-dimetylnkarbamoylová skupina, N,N-dietylnkarbamoylová skupina, N-pyrolidinokarbonylová skupina alebo N-piperidinokarbonylová skupina.

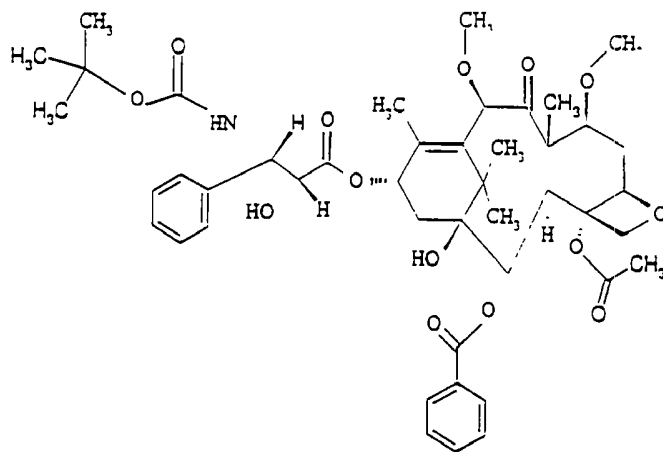
Presnejšie sa predkladaný vynález týka zlúčeniny vzorca I, kde Z je atóm vodíka alebo skupina vzorca II, kde R^1 je benzoylová skupina alebo skupina vzorca $R^2-O-CO-$, kde R^2 je *terc*-butylová skupina a R^3 je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi atómami alebo skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu (atóm fluóru, atóm chlóru) a alkylová skupina (metylová skupina), alkoxykupina (metoxyskupina), dialkylnaminoskupina (dimetylnaminoskupina), acylaminoskupina (acetylnaminoskupina), alkoxykarbonylnaminoskupina (*terc*-butoxykarbonylnaminoskupina) alebo trifluórmetylová skupina alebo 2- alebo 3-furylová skupina, 2- alebo 3-tienylová skupina alebo 2-, 4- alebo 5-tiazolylová skupina a R^4 a R^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá nerozvetvená alebo rozvetvená alkoxykupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka.

Ešte presnejšie sa predkladaný vynález týka zlúčeniny

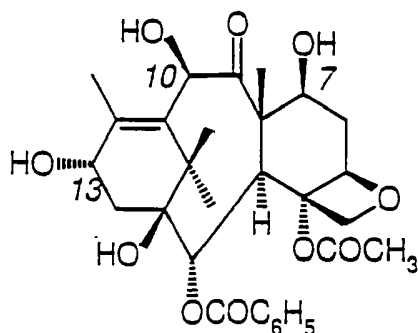
vzorca I, kde Z je atóm vodíka alebo skupina vzorca II, kde R^1 je benzoylová skupina alebo skupina $R^2-O-CO-$, kde R^2 je *terc*-butylová skupina a R^3 je izobutylová skupina, izobutenylová skupina, butenylová skupina, cyklohexylová skupina fenylová skupina, 2-furylová skupina, 3-furylová skupina, 2-tienylová skupina, 3-tienylová skupina, 2-tiazolylová skupina, 4-tiazolylová skupina alebo 5-tiazolylová skupina a R^4 a R^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá metoxyskupina, etoxyskupina alebo propoxyskupina.

Ešte výhodnejšie sú zlúčeniny vzorca I, kde R^3 je fenylová skupina a R_1 je *terc*-butoxykarbonylová skupina, R^4 a R^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú metoxyskupina, etoxyskupina alebo propoxyskupina.

Ešte výhodnejšie sa predkladajú vynález týka 4 α -acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,10 β -dimetoxy-9-oxo-11-taxen-13 α -yl-(2*R*,3*S*)-3-*terc*-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu vzorca Ia



Z medzinárodnej patentovej prihlášky WO 96/30355 je známa príprava derivátu podľa predkladaného vynálezu pomocou dvoch postupov. Podľa prvého, viackrokového, postupu sa vychádza z 10-deacetyl-baccatinu vzorca III:



(III)

ktorý sa selektívne chráni v polohách 7 a 13, napríklad vo forme silyléteru, potom nasleduje reakcia so zlúčeninou vzorca IV:



kde R je skupina definovaná pred týmto a X je reaktívna esterová skupina, ako je ester kyseliny sírovej alebo sulfónovej alebo atóm halogénu, a získa sa zlúčenina, ktorá nesie jednotku -OR v polohe 10 a silylové skupiny v polohách 7 a 13. Potom sa silylové ochranné skupiny nahradia atómami vodíka a získa sa zlúčenina, ktorá stále nesie skupinu -OR v polohe 10 a hydroxylové skupiny v polohách 7 a 13. Tento derivát sa éterifikuje selektívne v polohe 7 reakciou s derivátom vzorca IV a získa sa derivát vzorca I, kde Z je atóm vodíka.

Posledný krok zahŕňa esterifikáciu v polohe 13 podľa spôsobu, ktorý je odborníkom v tejto oblasti známy, kedy derivát vzorca Ia, kde Z je atóm vodíka, reaguje v prítomnosti β -laktámu napríklad podľa spôsobu, ktorý sa opisuje v patente EP 617,018, alebo v prítomnosti oxazolidínu, ako sa opisuje napríklad v medzinárodnej patentovej prihláške WO 96/30355, uvedenej pred týmto. Po odstránení ochranných skupín z polôh 7 a 10 sa takto získa derivát vzorca Ia, kde Z je iná, ako atóm vodíka a R je atóm vodíka. Nasledujúci krok zahŕňa reakciu v polohách 7 a 10 za súčasného pôsobenia činidla pripraveného *in situ* zo sulfoxidu vzorca V a anhydridu kyseliny (reakcia Pummerovho typu),



kde R má rovnaký význam, ako sa uviedlo pred týmto, za vzniku

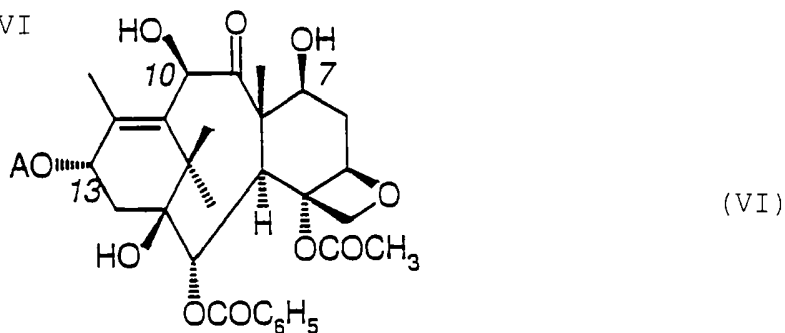
alkyltioalkyloxylového medziproduktu v polohách 7 a 10.

Posledný krok, ktorý poskytne požadovanú zlúčeninu Ia, sa uskutočňuje s medziproduktom získaným pred týmto, pôsobením aktivovaného Raneyovho niklu.

Všeobecne sa pôsobenie činidla pripraveného *in situ* zo sulfoxidu všeobecného vzorca V, výhodne dimetylsulfoxidu, a anhydridu kyseliny octovej, uskutočňuje v prítomnosti kyseliny octovej alebo derivátu kyseliny octovej, ako je halogénoctová kyselina, pri teplote 0 až 50°C.

Všeobecne sa pôsobenie aktivovaného Raneyovho niklu v prítomnosti alifatického alkoholu alebo éteru uskutočňuje pri teplote -10 až 60°C.

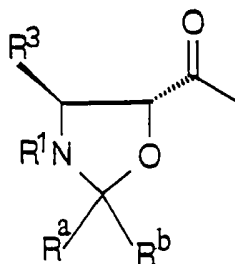
V patentovej prihláške FR 97-14442 sa opisuje nasledujúci postup. Tento vynález umožňuje v jednom kroku priamo, selektívne a súčasne alkylovať dve hydroxylové funkčné skupiny v polohách 7 a 10 10-deacetylbaecatinu alebo jeho derivátu esterifikovaného v polohe 13, vzorca VI



kde A je atóm vodíka alebo postranný reťazec vzorca IIa ďalej:



kde G je ochranná skupina hydroxylovej funkčnej skupiny, R¹ a R³ majú rovnaký význam, ako vo vzorci II alebo oxazolídínová jednotka vzorca Id:



(IIb)

kde R^1 a R^3 majú rovnaký význam, ako vo vzorci II, R^a a R^b , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka, alebo alkylová skupina, arylová skupina, atóm halogénu, alkoxy skupina, arylalkylová skupina, alkoxyarylová skupina, halogénalkylová skupina, halogénarylová skupina, kedy substituenty môžu prípadne tvoriť štvorčlenný až sedemčlenný kruh.

Výhodne sa použije ako počiatočná látka 10-deacetylbaecatin, tj. zlúčenina vzorca III, čo zľavní spôsob a ďalej sa predíde kroku chránenia a odstránenia ochrannej skupiny z medziprojektu, ktoré boli nutné pri predchádzajúcich postupoch.

Pokiaľ ide o ochranné skupiny G hydroxylových funkčných skupín vo vzorci IIa, je všeobecne výhodné vybrať všetky ochranné skupiny, ktoré sa opisujú v knihách, ako je Greene a Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1991, John Wiley & Sons, a MacOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 1975, Plenum Press, a ktoré sa odstraňujú za podmienok, ktoré málo alebo vôbec nedegradujú zvyšok molekuly, ako sú napríklad

- étery a výhodne étery, ako je metoxymetyléter, 1-etoxyetyléter, benzyloxymetyléter, *p*-metoxybenzyloxymetyléter, benzylétery prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami, ako je metoxyskupina, atóm chlóru, nitroskupina, 1-metyl-1-metoxymetyléter, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyléter, tetrahydropyranyléter a silylétery, ako sú trialkylsilylétery,
- karbonáty, ako sú trichlóretylkarbonáty.

Presnejšie sú skupiny R^a a R^b všeobecného vzorca IIb vybrané zo skupín, ktoré sa opisujú v medzinárodnej patentovej prihláške WO 94/07878 a výhodnejšie deriváty sú tie, kde R^a je atóm

vodíka a R^b je *p*-metoxyfenylová skupina.

Alkylačné činidlá sú vybrané zo skupiny, ktorú tvoria:

- alkylhalogenidy a výhodne alkyljodidy (RI)
- alkylsulfáty, ako je metylsulfát,
- oxóniové soli, ako sú soli trialkyloxóniumboritej kyseliny, najmä trimetyloxóniumtetrafluórborát (Me₃OBF₄).

Výhodne sa použije metyljodid.

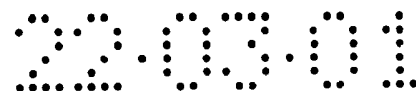
Alkylačné činidlo sa použije v prítomnosti anionizačného činidla, ako je jedna alebo viac silných zásad, v bezvodom médiu.

Medzi zásady, ktoré sa môžu použiť v bezvodom médiu, patria:

- hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný alebo draselný
- alkoxidy alkalických kovov, ako je *terc*-butoxid draselný
- oxid strieborný Ag₂O
- 1,8-*bis*(dimetylamino)naftalén
- mono- alebo dikovové zásadité zmesi, ktoré sa opisujú napríklad v publikáciách, ako je P. Caubére Chem. Rev. 1993, 93, 2317-2334 alebo M. Schlosser Mod. Synth. Methods (1992), 6, 227-271; najmä výhodné sú kombinácie alkyllítium/*terc*-butoxid alkalického kovu alebo amid alkalického kovu/*terc*-butoxid alkalického kovu. Jedna z dvoch zásad sa môže generovať *in situ*.

Medzi všetkými možnými kombináciami alkylačného činidla a anionizačného činidla je výhodné použiť metyljodid v prítomnosti hydridu draselného.

Reakcia sa výhodne uskutočňuje v organickom médiu, ktoré je v reakčných podmienkach inertné. Výhodne sa použijú napríklad nasledujúce rozpúšťadlá:



- étery, ako je tetrahydrofurán alebo dimetoxyetán
- keď sa použije oxid strieborný, je výhodné použiť polárne aprotické rozpúšťadlá, ako je dimetylformamid alebo aromatické rozpúšťadlá ako je toluén

Keď sa použije 1,8-bis(dimetylamino)naftalén, je výhodné použiť alkylestery, ako je etylacetát. Z dôvodu lepšieho uskutočnenia predkladaného vynálezu je výhodné použiť molárny pomer medzi anionizačným činidlom a substrátom vyšší ako 2 a výhodne 2 až 20.

Je taktiež výhodné použiť molárny pomer medzi alkylačným činidlom a substrátom vyšší ako 2 a výhodne 2 až 40.

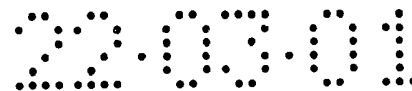
Je výhodné použiť reakčnú teplotu -30°C až 80°C .

Reakcia výhodne prebieha niekoľko hodín až 48 hodín v závislosti od vybraných činidiel.

Po alkylačnom kroku, pokiaľ sa uskutočňuje s 10-deacetyl-baccatinom, nasleduje krok esterifikácie, ktorý je odborníkom v tejto oblasti známy a opisuje sa napríklad v patente EP 617,018 alebo v medzinárodnej patentovej prihláške WO 96/30355, ktoré sú uvedené pred týmto.

Teda podľa prvého, trojkrovového spôsobu sa postup najprv zaháji dialkyláciou 10-deacetyl-baccatinu pri použití alkylačného činidla v prítomnosti silnej zásady, v druhom kroku sa 10-deacetyl-baccatin, dieterifikovaný v polohách 7 a 10, kondenzuje s vhodne chráneným β -laktámom v prítomnosti aktivačného činidla vybraného zo skupiny, ktorú tvoria terciárne amíny a kovové zásady, ktoré zaisťujú vznik alkoxidu v polohe 13. Odstránenie ochrannej skupiny z postranného reťazca sa potom uskutoční pôsobením anorganickej alebo organickej kyseliny.

Podľa druhého, trojkrovového spôsobu sa postup najprv zaháji dialkyláciou 10-deacetyl-baccatinu pri použití alkylačného činid-



la v prítomnosti silnej zásady, v druhom kroku sa 10-deacetyl-baccatin, diéterifikovaný v polohách 7 a 10, kondenzuje v polohe 13 s oxazolidínom v prítomnosti kondenzačného činidla, ako sú diimidy, v prítomnosti aktivačného činidla, ako sú dialkylamino-pyridíny. Otvorenie oxazolidínu sa dosiahne pôsobením anorganick-kej alebo organickej kyseliny.

Podľa tretieho spôsobu sa postup zanáji esterifikáciou v polohe 13 baccatinu, ktorý je vhodne chránený v polohách 7 a 10, β -laktámom alebo oxazolidínom v prítomnosti kondenzačného činidla a/alebo aktivačného činidla, ktoré sa opisuje v už uvedených dvoch postupoch. Po odstránení ochranných skupín z polôh 7 a 10 sa pomocou alkylačného činidla v prítomnosti silnej zásady uskutoční diéterifikácia v polohách 7 a 10. Odstránenie ochrannej skupiny z postranného reťazca sa dosiahne pôsobením anorganick-kej alebo organickej kyseliny.

Produkty všeobecného vzorca I majú významné biologické vlastnosti.

Overilo sa, že zlúčeniny všeobecného vzorca I sú *in vivo* aktívne u myši s transplantovaným adenokarcinómom C51 alebo C38 hrubého čreva v dávkach 1 až 30 mg/kg, rovnako ako proti iným tekutým alebo pevným nádorom.

Zlúčeniny vzorca I majú protinádorové vlastnosti, presnejšie sú aktívne proti nádorom, ktoré sú odolné proti činidlám Taxol® a Taxotere®. Medzi také nádory patria napríklad nádory hrubého čreva, ktoré majú zvýšenú exprimáciu P-glykoproteínu, ktorý je rezistentný proti viacerým liečivám. Rezistencia proti viacerým liečivám je obvyklý termín týkajúci sa odolnosti nádoru proti rôznym zlúčeninám, ktoré majú rôzne štruktúry a mechanizmy pôsobenia. O taxoidoch je všeobecne známe, že sú vysoko rozoznávané pokusnými nádormi, ako je P388/DOX, čo je P388 lúnia myších leukemických buniek selektovaná na rezistenciu na doxorubicín (DOX), ktorá exprimuje P-glykoproteín. Zlúčeniny



podľa predkladaného vynálezu sú menej rozpoznané P388/DOX. Presnejšie sú zlúčeniny menej rozpoznané, ako Taxotere®.

Zlúčeniny vzorca I sa najmä používajú na prípravu liečiva na liečenie abnormálnej proliferácie bunkových kmeňov exprimujúcich P-glykoproteín, ktorý je rezistentný proti viacerým liečivám. Zlúčeniny vzorca I sa najmä používajú na prípravu liečiva na liečenie rakoviny hrubého čreva.

Zlúčenina, a najmä zlúčenina vzorca I, kde R⁴ a R⁵ sú obidve metoxyskupina, je aktívna v porovnaní s inými známymi taxoidmi, ako je Taxol® a Taxotere®, pri liečení rakovinových bunkových kmeňov exprimujúcich P-glykoproteín, ktorý je rezistentný proti viacerým liečivám. Je taktiež aktívna proti nádorovým bunkám odolným proti Doxorubicínu alebo Vincristínu.

Zlúčenina vzorca I sa môže použiť súčasne s najmenej jednou ďalšiu terapeutickou liečbou. Je výhodnejšie použiť ju s ďalšou terapeutickou liečbou zahrňujúcou antineoplastické liečivá, monoklonálne protilátky, imunoterapie, rádioterapie alebo s látkami modifikujúcimi biologickú odozvu.

Zlúčenina vzorca I sa výhodne podáva parenterálne, napríklad vnútrožilovo, intraperitoneálne, intramuskulárne alebo subkutánne.

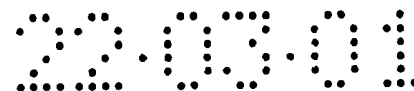
Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

1. Úvod

Zlúčenina vzorca Ia je na preklinických modeloch účinným protinádorovým činidlom.

In vitro antiproliferačné vlastnosti na rezistentných bunkových kmeňoch



Zistilo sa, že docetaxel je krížovo rezistentný vzhľadom na bunkové kmene exprimujúce P-glykoproteín, ktorý je rezistentný proti viacerým liečivám (Rigel I. a Horwitz S.B., Studies with RP 56976 (Taxotere[®]: a semisyntetic analogue of Taxol, J. Natl. Cancer Inst., 83, 288-291, 1991)).

Cytotoxicita zlúčeniny Ia sa testovala proti rôznym rezistentným bunkovým kmeňom exprimujúcim P-glykoproteín, ktorý je rezistentný proti viacerým liečivám, v porovnaní s docetaxelom po 4 dňoch nepretržitej expozície pri použití štandardných spôsobov.

Faktor rezistencie sa vypočítal delením hodnoty IC_{50} získanej na rezistentných bunkách hodnotou IC_{50} získanou na senzitívnych bunkách.

Zistilo sa, že zlúčenina Ia je aktívnejšia, ako docetaxel u všetkých rezistentných nádorových bunkových kmeňov, ktoré sa testovali. Je zaujímavé, že sa zistilo, že zlúčenina Ia je minimálne krížovo rezistentná (faktor rezistencie 1,8 až 4,3) u bunkových kmeňov P388/TXT, P388/VCR, HL60/TAX a Calcl8/TXT, ktoré sú stredne krížovo rezistentné na docetaxel (faktor rezistencie: 4,8 až 23,5) a ktoré môžu lepšie reprezentovať klinickú situáciu.

Ďalej sa zistil silný pokles krížovej rezistencie pre zlúčeniny vzorca Ia (faktor rezistencie: 7,6 až 10) u dvoch bunkových kmeňov, ktoré sú najodolnejšie proti docetaxelu KB V1 a P388/DOX (faktor rezistencie: 59 a 50).

Zlúčenina vzorca Ia sa taktiež testovala na bunkovom kmeni P388/CPT5 u myši so získanou rezistenciou na camptothecin, ktorý neexprimuje P-glykoproteín. Zistil sa silný pokles krížovej rezistencie u zlúčeniny vzorca Ia a docetaxelu (faktor rezistencie: 4,8 a 10,5) v porovnaní s camptothecinom (faktor rezistencie: 286). Tieto výsledky naznačujú potencionálne použitie zlúčeniny vzorca Ia na liečenie nádorov so získanou

rezistenciou proti derivátom camptothecínu.

Tabuľka 0.1: Relatívna rezistencia zlúčeniny vzorca Ia a docetaxelu proti rezistentným bunkovým kmeňom exprimujúcim P-glykoproteín

Rezistentný bunkový kmeň	Faktor rezistencie proti		mdr 1 hladina mRNA*
	Docetaxel	Zlúčeninu vzorca Ia	
P388/DOX	50,7	10,0	+++
P388/TXT	4,8	1,8	++
P388/VCR	5,8	1,8	++
HL60/TAX	8,1	2,5	++
Calc 18/TXT	23,5	4,3	++
KB V1	59,0	7,6	++++

* Relatívna exprimácia získaná z pokusu Northern blot pri použití humánneho mdr1 génu ako sondy

CaCo2

Antiproliferatívne vlastnosti zlúčeniny vzorca Ia a docetaxelu sa testovali na bunkovom kmeni ľudského adenokarcinómu CaCo-2 (ATCC HTB37), o ktorom sa zistilo, že zahŕňa bazálnu hladinu exprimácie P-glykoproteínu kódovaného *mdr1* génom. Použil sa postup využívajúci 96 jamkové doštičky, čas kontaktu liečiva (96 hodín) a neutrálne červené zafarbenie životaschopných buniek. Výsledky sú vyjadrené ako IC_{50} a sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke.

In vitro inhibičný účinok zlúčeniny vzorca Ia a docetaxelu na rast buniek CaCo-2

Bunky	Liečivo	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)*
CaCo-2	docetaxel	108 \pm 17 (3)
	zlúčenina vzorca Ia	22 \pm 3 (3)

* Čísla v zátvorkách: počet pokusov

Zlúčenina vzorca Ia je cytotoxická k bunkám CaCo-2 pri IC_{50} v rozmedzí, ktoré sa opisuje na iných testovaných humánnych

bunkových kmeňoch, tj. HL60, Calcl8 a KB (viď. predchádzajúci odstavec). Napriek tomu docetaxel vykazuje vyššiu IC_{50} na bunkách CaCo-2, zodpovedajúci 4,9 násobku hodnoty pozorovanej u zlúčeniny vzorca Ia. Preto je vyššia antiproliferatívna aktivita zlúčeniny vzorca Ia (v porovnaní s docetaxelom) na bunkách CaCo-2 v súlade s nižším rozpoznaním zlúčeniny vzorca Ia, ako docetaxelu, P-glykoproteínom endogénne exprimovaným týmto bunkovým kmeňom.

In vivo protinádorová aktivita

In vivo rozvrh podávania a štúdie protinádorovej účinnosti sa uskutočňovali s použitím preklinického štandardného prostriedku zlúčeniny vzorca Ia v etanole: polysorbátu 80 (50:50 objemovo). Po zriedení bola konečná koncentrácia 5% etanolu, 5% polysorbátu, 90% päťpercentného roztoku glukózy vo vode.

Potom sa pripravil prostriedok obsahujúci zlúčeninu vzorca Ia solubilizovanú v polysorbáte 80. Po zriedení bola konečná koncentrácia polysorbátu 80 5%. Ak nie je uvedené inak, v súhrnoch, ktoré nasledujú, sa *in vivo* štúdie uskutočňovali s použitím štandardného preklinického prostriedku.

Zlúčenina vzorca Ia sa podávala vnútrožilnou cestou (i.v.). Pokusy a analýza dát sa uskutočňovali štandardným spôsobom.

Výsledné aktivity získané pri testovaní subkutánne implantovaných pevných nádorov boli:

inhibícia rastu nádoru, T/C, kde T a C sú priemerné hmotnosti nádorov v mg liečenej a kontrolnej skupiny. Podľa NCI štandardov je $T/C > 42\%$ neaktívne, $T/C \leq 42\%$ je minimálna hladina aktivity. $T/C < 10\%$, ++, sa považuje za vysokú hladinu protinádorovej aktivity, ktorá odôvodňuje ďalší vývoj (hladina DN-2).

V prípadoch protinádorovej aktivity sa taktiež použili nasledujúce dva parametre hodnotenia výsledkov:

oneskorenie rastu nádoru, T-C, kde T a C sú priemerné časy v dňoch potrebné na to aby nádory liečenej a neliečenej skupiny dosiahli dopredu určenú veľkosť (750 až 1500 mg)

log mŕtvych buniek, čo je logaritmus celkového počtu buniek usmrtených liečením. Táto hodnota sa môže previesť na ľubovoľnú mieru aktivity podľa Southern Research Institute (SRI): log celkom mŕtvych buniek < 0,7 = -neaktívna; 0,7 až 1,2 = +; 1,3 až 1,9 = ++; 2,0 až 2,8 = +++; > 2,8 = ++++ vysoko aktívna.

U pokročilých štádií nádorov môže byť regresia buď čiastočná (viac, ako 50% redukcie hmoty nádoru) alebo úplná. Úplná regresia je zahrnutá do čiastočnej regresie.

Konečným výsledkom získaným pri testovaní aktivity u intraperitoneálne implantovanej leukémie, bol percentuálny nárast dĺžky života hostiteľa (% ILS), vypočítaný vo vzťahu na stredný deň smrti.

NCI kritéria pre aktivitu sú nasledovné:

P388: vysoko aktívne, ++ \geq 75% ILS; aktívne, + 27-74% ILS; neaktívne, < 27% ILS.

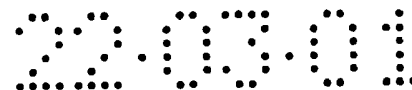
Toxicita sa odvodila podľa smrti v dôsledku lieku (\geq 10%) alebo podľa straty hmotnosti > 20%.

Ak to bolo potrebné, použil sa pri porovnávacích testoch docetaxel.

Nádory hrubého čreva

Hrubé črevo 51

Zlúčenina vzorca Ia sa podávala i.v. v dni 4, 6, 8. V HNTD (9,3 mg/kg/injekciu) sa zistila vysoká aktivita s 0% T/C a 2,6 log mŕtvych buniek. Nižšie dávkovanie poskytlo 2,2 log mŕtvych buniek. Ukázalo sa, že docetaxel je taktiež vysoko aktívny pri 3,1 log mŕtvych buniek.



Hodnotenie účinnosti zlúčeniny vzorca Ia podávané i.v. proti adenokarcinómu hrubého čreva C51 u samíc myši BALB/c

Činidlo	Dávka v mg/kg na injekciu	Rozvrh v dňoch	T/C v % deň 18	T-C v dňoch	Log mŕtvych buniek celkovo	Komentár
Zlúč. vz. Ia	24,2	4, 6, 8	-	-	-	Toxická (5/5 DD)
	15,0		-	-	-	Toxická (1/5 DD)
	9,3		0	25,8	2,6	HNTD aktívna
	5,8		0	21,9	2,2	aktívna
Docetaxel	24,2	4, 6, 8	-	-	-	Toxická, 22,8% bwl
			0	31,1	3,1	HNTD vysoko aktívny
			0	22,4	2,2	aktívny
			4	8,9	0,9	aktívny

Stredný čas, za ktorú nádor dosiahne hmotnosť 750 mg pri kontrole = 15,1 dňa

Použité skratky: HNTD = najvyššia netoxická dávka, bwl = úbytok telesnej hmotnosti, DD = smrť spôsobená liečivom

Pokročilé štádium hrubé črevo 38

Zlúčenina vzorca I sa podávala myšiam i.v., ktoré mali nádor 200 až 400 g. Pri HNTD (20 mg/kg/injekciu) sa zistila vysoká aktivita a dosiahlo sa 5/5 úplnej regresie, všetky myši boli v dni 139 bez nádorov. Nižšia dávka (12,4 mg/kg/injekciu) vyvolala rovnaký počet úplných regresíí a 80% myši prežilo bez nádorov. Na porovnanie poskytol pri rovnakom teste docetaxel pri HNTD iba 40% čiastočnú regresiu.

Hodnotenie účinnosti i.v. podávanej zlúčeniny vzorca Ia proti pokročilému štádiu adenokarcinómu C38 hrubého čreva u samíc myši B6D2F₁

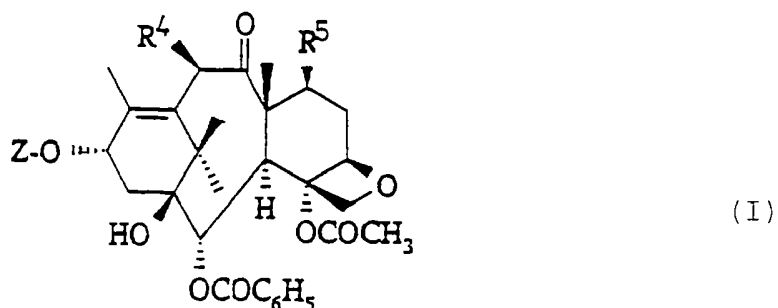
Činidlo	Dávka v mg/kg na injekciu	Rozvrh v dňoch	T-C v dňoch	Log mŕtvych buniek celkovo	Úplná regresia	Komentár	
Zlúč. vz. Ia	32,2	14, 17, 20	-	-	-	Toxická (1/5 DD)	
	20,0		-	-	5/5	HNTD vysoko aktívna (5/5 TFS)	
	12,4		-	-	5/5	vysoko aktívna (4/5 TFS)	
	7,7		25,0	2,7	2/5	aktívna	
Docetaxel	32,2	14, 17, 20	-	-	-	Toxická 20,6% bwl	
			20,0	29,1	3,1	0/5	HNTD vysoko aktívny
			12,4	6,1	0,7	0/5	medzná aktivita
			7,7	2,5	0,3	0/5	neaktívny

Stredný čas, nutná na dosiahnutie hmotnosti nádoru 1000 mg
pri kontrole = 18,5 dňa

Použité skratky: HNTD = najvyššia netoxická dávka, bwl = úbytok
telesnej hmotnosti, DD = smrť spôsobená liečivom, TFS = myši,
ktoré boli v dni 139 bez nádoru.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie zlúčeniny vzorca I na prípravu liečiva na liečenie abnormálnej bunkovej proliferácie bunkových kmeňov exprimujúcich P-glykoproteín, ktorý je rezistentný proti viacerým liečivám, pričom toto použitie zahŕňa podávanie účinného množstva zlúčeniny vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu cicavcom,



kde:

Z je atóm vodíka alebo skupina všeobecného vzorca II:



kde:

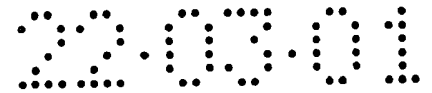
R¹ je

benzoylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi atómami alebo skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu a alkylové skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka alebo trifluórmetyllové skupiny;

tenoylová skupina alebo furoylová skupina alebo

skupina R²-O-CO-, kde R² je

alkylová skupina obsahujúca 1 až 8 atómov uhlíka,



alkenylová skupina obsahujúca 2 až 8 atómov uhlíka,
alkinylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka,
cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka,
cykloalkenylová skupina obsahujúca 4 až 6 atómov uhlíka
alebo

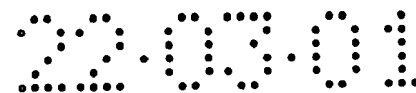
bicykloalkylová skupina obsahujúca 7 až 10 atómov uhlíka,

tieto skupiny sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu a hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupina, v ktorej alkylovej časti obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, piperidinoskupina alebo morfolinoskupina, 1-piperazinylová skupina (prípadne substituovaná v polohe 4 alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo fenylalkylovou skupinou obsahujúcou v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka), cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkenylová skupina obsahujúca 4 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina (prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami alebo skupinami vybranými z atómu halogénu a alkylových skupín obsahujúcich 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxy skupín obsahujúcich 1 až 4 atómy uhlíka), kyanoskupina alebo karboxylová skupina alebo alkoxykarbonylová skupina, v ktorej alkylová časť obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka,

fenylová skupina alebo α - alebo β -naftylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami alebo skupinami vybranými z atómov halogénu a alkylových skupín obsahujúcich 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxy skupín obsahujúcich 1 až 4 atómy uhlíka alebo

päťčlenná aromatická heterocyklická skupina výhodne vybraná z furylovej a tienylovej skupiny,

alebo nasýtená heterocyklická skupina obsahujúca 4 až 6 atómov uhlíka, prípadne substituovaná jednou alebo viacerými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka,



R^3 je

nerozvetvená alebo rozvetvená alkylová skupina obsahujúca 1 až 8 atómov uhlíka,

nerozvetvená alebo rozvetvená alkenylova skupina obsahujúca 2 až 8 atómov uhlíka,

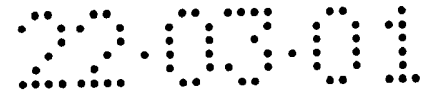
nerozvetvená alebo rozvetvená alkinylová skupina obsahujúca 2 až 8 atómov uhlíka,

cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka,

fenylová alebo α - alebo β -naftylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami alebo skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu a alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkoxykupina, alkyltioskupina, aryloxyskupina, aryltioskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, merkaptoskupina, formylová skupina, acylová skupina, acylaminoskupina, aroylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina a trifluórmetylová skupina,

alebo päťčlenný aromatický heterocyklus obsahujúci jeden alebo viac rovnakých alebo rôznych heteroatómov vybraných zo skupiny, ktorú tvoria atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry a prípadne substituovaná jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu a alkylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, acylová skupina, arylkarbonylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina alebo alkoxykarbonylová skupina,

pričom sa rozumie, že v substituentoch fenylovej skupiny, α -



alebo β -naftylovej skupiny a aromatickej heterocyklickej skupiny obsahujú alkylové skupiny alebo alkylové časti iných skupín 1 až 4 atómy uhlíka a že alkenylové a alkinylové skupiny obsahujú 2 až 8 atómov uhlíka a že arylové skupiny sú fenylová skupina alebo α - alebo β -naftylová skupina,

R^4 je

alkoxyskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka v nerozvetvenom alebo rozvetvenom reťazci,

alkenyloxyskupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka v nerozvetvenom alebo rozvetvenom reťazci,

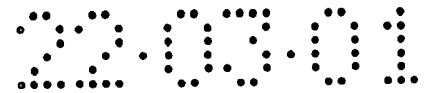
alkinyloxyskupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka v nerozvetvenom alebo rozvetvenom reťazci,

cykloalkoxyskupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka alebo cykloalkenyloxyskupina obsahujúca 4 až 6 atómov uhlíka,

tieto skupiny sú prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu alebo alkoxy skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka alebo karboxylovými skupinami, alkyloxykarbonylovými skupinami, ktoré v alkylovej časti obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, kyanoskupinami alebo karbamoylovými skupinami alebo N-alkylkarbamoylovými skupinami alebo N,N-dialkylkarbamoylovými skupinami, ktorých každá alkylová časť obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka alebo spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria nasýtený päťčlenný alebo šesťčlenný heterocyklický zvyšok prípadne obsahujúci druhý heteroatóm vybraný z atómu kyslíka, atómu síry alebo atómu dusíka, prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo fenylovou skupinou alebo fenylalkylovou skupinou, v ktorej obsahuje alkylová časť 1 až 4 atómy uhlíka,

R^5 je

alkoxyskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka v nerozvetvenom alebo rozvetvenom reťazci,



alkenyloxyskupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka,
 alkinyloxyskupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka,
 cykloalkyloxyskupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka,
 cykloalkenyloxyskupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka,

tieto skupiny sú prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu alebo alkoxy skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, alkylioskupinami obsahujúcimi 2 až 4 atómy uhlíka alebo karboxylovými skupinami, alkyloxykarbonylovými skupinami, ktoré v alkylovej časti obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, kyanoskupinami alebo karbamoylovými skupinami alebo N-alkylkarbamoylovými skupinami alebo N,N-dialkylkarbamoylovými skupinami, ktorých každá alkylová časť obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka alebo spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria nasýtený päťčlenný alebo šesťčlenný heterocyklický zvyšok prípadne obsahujúci druhý heteroatóm vybraný z atómu kyslíka, atómu síry alebo atómu dusíka, prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo fenylovou skupinou alebo fenylalkylovou skupinou, v ktorej obsahuje alkylová časť 1 až 4 atómy uhlíka.

2. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1, kde Z je atóm vodíka alebo skupina vzorca II, kde R^1 je benzoylová skupina alebo skupina vzorca R^2-O-CO , kde R^2 je *terc*-butylová skupina a R^3 je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina prípadne substituovaná jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi atómami alebo skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvoria atómy halogénu a alkylová skupina, alkoxy skupina, dialkylaminoskupina, acylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina alebo trifluórmetylová skupina alebo 2- alebo 3-furylová skupina, 2- alebo 3-tienylová skupina alebo 2-, 4- alebo 5-tiazolylová skupina a R^4 a R^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá nerozvetvená

alebo rozvetvená alkoxy skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka.

3. Použitie zlúčeniny podľa nároku 2, kde Z je atóm vodíka alebo skupina vzorca II, kde R^1 je benzoylová skupina alebo skupina vzorca $R^2-O-CO-$, kde R^2 je terc-butylová skupina a R_3 je izobutylová skupina, izobutenylová skupina, butenylová skupina, cyklohexylová skupina, fenylová skupina, 2-furylová skupina, 3-furylová skupina, 2-tienylová skupina, 3-tienylová skupina, 2-tiazolylová skupina, 4-tiazolylová skupina alebo 5-tiazolylová skupina a R^4 a R^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú každá metoxyskupina, etoxyskupina alebo propoxyskupina.

4. Použitie 4 α -acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,10 β -dimetoxy-9-oxo-11-taxen-13 α -yl-(2R,3S)-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenyl-propionátu na prípravu liečiva na liečenie abnormálnej bunkovej proliferácie buniek bunkového kmeňa exprimujúceho P-glykoproteín, ktorý je rezistentný proti viacerým liečivám.

5. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 na prípravu liečiva na liečenie rakoviny hrubého čreva.

6. Použitie zlúčeniny podľa nároku 5, pričom sa toto použitie uskutočňuje súčasne s najmenej jednou ďalšou terapeutickou liečbou.

7. Použitie zlúčeniny podľa nároku 6, kde ďalšia terapeutická liečba zahŕňa antineoplastické liečivá, monoklonálne protilátky, imunoterapie, rádioterapie alebo činidlá modifikujúce biologickú odozvu.

8. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1, kedy sa liečivo podáva parenterálne.

9. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokolvek z nárokov 1 až 8, kedy sa zlúčenina vzorca I podáva vnútrožilovo, intraperitoneálne, intramuskulárne alebo subkutánne.