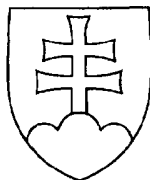


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285683

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

A61K 31/337

A61P 9/00

A61P 19/00

A61P 35/00

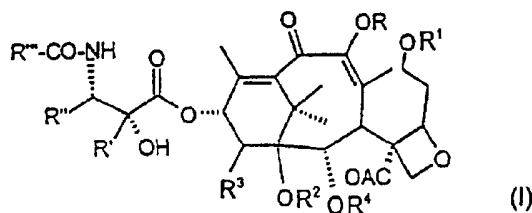
C07D 305/00

- (21) Číslo prihlášky: **1056-2002**
(22) Dátum podania prihlášky: **15. 1. 2001**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 6. 2007**
Vestník ÚPV SR č.: **6/2007**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **MI2000A000056**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **18. 1. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **IT**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 11. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2002**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **17. 5. 2007**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/00386**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/53282**

- (73) Majiteľ: **INDENA S.P.A., Milano, IT;**
(72) Pôvodca: **Bombardelli Ezio, Milano, IT;**
Pontioli Alessandro, Milano, IT;
(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Polosyntetické taxány, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

- (57) Anotácia:
Sú opísané zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde symboly majú význam uvedený v nárokoch, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie na výrobu lieku s protinádorovým, protiangiogenetickým a protiartrózovým účinkom.



Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa vzťahuje na deriváty *seko*-baccatínu III.

Doterajší stav techniky

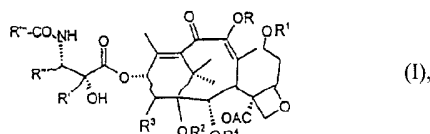
Diterpény s taxánovou kostrou, obzvlášť Paclitaxel a Docetaxel sa v súčasnosti používajú v medicíne na liečenie nádorov rôzneho pôvodu.

Ale v súčasnosti dostupné taxánové deriváty majú značné vedľajšie účinky a taktiež rýchlo vyvolajú odolnosť, obdobne ako aj iné protinádorové lieky.

Predkladaný vynález sa vzťahuje na deriváty *seko*-baccatínu III, ktoré sú opísané v dokumente US 5 756 776, a sú charakterizované biodostupnosťou orálnou cestou, zníženou toxicitou a extrémne vysokým protiangiogenetickým účinkom.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú polosyntetické taxány všeobecného vzorca (I)



kde

R a R¹, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, sú vodík, C₁₋₁₈-acylová skupina, substituovaná alebo nesubstituovaná aroylová skupina alebo -CONR⁶R⁷ skupina, v ktorej R⁶ a R⁷, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, sú C₁₋₄-alkylová, benzylová alebo fenylová skupina; R² je vodík alebo s R³ tvorí karbonátový alebo tiokarbonátový zvyšok; R³ je vodík alebo -OR⁵ skupina, v ktorej R⁵ je vodík alebo s R² tvorí karbonátový alebo tiokarbonátový zvyšok; R⁴ je benzylová skupina, ktorá môže byť substituovaná v *meta*- polohe, alebo hetaroylová skupina; R¹ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl; R² je C₁₋₄-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, fenylová alebo hetaryl; R³ je C₁₋₄-alkylová, C₁₋₁₈-acylová, fenylová alebo *tert*-butoxyskupina, s výhradou, že R a R¹ nemôžu byť obidva vodík.

C₁₋₁₈-acylová skupina je výhodne formylová, acetylová, *n*-propanoylová, *n*-hexanoylová skupina.

Aroylovou skupinou, ktorá môže byť substituovaná, je výhodne benzylová skupina, ktorá môže byť substituovaná jedným alebo tromi substituentmi, vybranými zo skupiny, pozostávajúcej z halogénových atómov alebo C₁₋₄-alkylovej, C₁₋₄-alkoxylovej, C₁₋₄-halogénalkylovej, C₁₋₄-halogénalkoxylovej, kyanoskupiny, nitroskupiny.

Meta-substituovanou benzylovou skupinou je výhodne 3-halogén-benzylová alebo 3-metoxi-benzylová skupina.

Hetaroylovou skupinou je výhodne 5- alebo 6-členná heteroaroylová skupina s jedným alebo dvoma atómami kyslíka, dusíka alebo síry v kruhu a substituovaná s karbonylovou skupinou, napríklad akou je 2- alebo 3-tienoyl, nikotínovýl, 2- alebo 3-furoyl.

Arylom je výhodne fenylová alebo hetarylom je výhodne 2- alebo 3-furyl, 2- alebo 3-tienyl, 2-, 3- alebo 4-pyridyl.

Výhodnou skupinou zlúčenín všeobecného vzorca (I) je tá, v ktorej:

R a R¹ sú rovnaké a sú C₁₋₁₈-acylová skupina, substituovaná alebo nesubstituovaná určená benzylová skupina, alebo CONR⁶R⁷ skupina, výhodnejšie R a R¹ sú acetyl alebo 3,4,5-trimetoxy-benzoyl;

R² je vodík;

R³ je vodík;

R⁴ je benzylový;

R⁵ je vodík alebo metyl;

R⁶ je C₁₋₄-alkyl alebo C₂₋₆-alkenyl, výhodnejšie izobutyl alebo izobutenyl;

R⁷ je *tert*-butoxyskupina.

Ďalšou skupinou výhodných zlúčenín je tá, v ktorej R je vodík a R¹ je acylová, aroylová alebo CONR⁶R⁷ skupina, určená skôr, R² a R³ sú vodík, R⁴ je benzylový, R⁵ je vodík alebo metyl, R⁶ je C₁₋₄-alkyl alebo C₂₋₆-alkenyl a R⁷ je *tert*-butoxy.

Esterifikácia hydroxylov na uhlíku v polohe 7 a 9 spôsobí v porovnaní so známymi zlúčeninami zvýšenie cytotoxického účinku na odolných bunkových líniiach, a taktiež zlepšenie absorpciu orálnou cestou. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú menej silné vo väzbe s tubulínom ako Paclitaxel, braný ako referenčný liek, pri udržaní porovnateľnej cytotoxicity na citlivú rakovinovú líniu. Tieto zlúčeniny sa líšia od zlúčenín z doterajšieho stavu techniky predovšetkým v protiangiogenetickom účinku. Tabuľka prezentuje *in vivo* účinky niektorých derivátov C-*seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bisacetyl-baccatínu III a C-*seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bisacetyl-1,14-karbonát-baccatínu III s rovnakým izo-serinovým reťazcom.

Protiangiogenetický účinok sa určoval prostredníctvom Matrigelového testu, v ktorom sa angiogenéza vyvolá prostredníctvom FGF-2 (150 mg/peleta) adsorbovaného na Matrigelovej pelete (12,5 mg/ml, 0,5 ml) injektovaného subkutánne do C57BL/6N myši.

Testovaná zlúčenina sa podávala denne orálnou cestou alebo každý druhý deň intraperitoneálnou cestou, pri uvedenej koncentrácii. Po siedmich dňoch sa angiogenetická odpoveď hodnotila meraním hemoglobínového obsahu v peletách, podľa spôsobu podľa Drabkina.

Tabuľka - *In vivo* protiangiogenetický účinok zlúčenín z príkladu 2

Zlúčenina	Hemoglobín g/dl	%
Kontrola	0,01 ± 0,001	-
FGF-2	0,03 ± 0,001	+ 300
Príklad 2		
90 mg/kg i. p.	0,015 ± 0,001	- 50
150 mg/kg p. o.	0,009 ± 0,001	-70
Príklad 7		
50 mg/kg i. p.	0,014	- 40
100 mg/kg p. o.	0,009	- 70

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa pripravili reakciou C-*seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-hydroxybaccatínu III, opísanej v dokumente US 5 756 776 s reaktívnym derivátom karboxylovej kyseliny (chlorid alebo anhydrid), podľa známych acylačných metód.

C7 a C9 diestery sa môžu pripraviť s použitím minimálne dvoch ekvivalentov reaktívneho derivátu. Zavedenie karbamátových skupín sa vykoná použitím bežných postupov, napríklad reakciou s fosgénom a aminoskupinou všeobecného vzorca R⁶R⁷NH.

Výsledné zlúčeniny sa potom nechajú podľa známych postupov zreagovať s derivátom izoserínu, obvyčajne s oxazolínovým derivátom, ktorý pôsobením kyseliny za miernych podmienok poskytuje zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú charakterizované nízkou celkovou toxicitou: pri dávkach, účinných v inhibícii rastu nádoru nespôsobujú ani úbytok hmotnosti a ani badateľnú neurotoxicitu; v obnažených myšiach s transplantovanými ľudskými nádorovými bunkami, dávka Paclitaxelu, použitého ako referenčný liek, poskytuje taký istý protinádorový účinok, ale taktiež spôsobuje chvenie a úbytok hmotnosti až do 20 %.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu byť, vďaka svojej vysokej rozpustnosti, upravené do injekčovitelných prípravkov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) môžu byť taktiež upravené do formy prípravkov na orálne podanie (kapsuly alebo tablety).

Vďaka svojej nízkej toxicite môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podávané intravenózne v dávkach do 600 mg/m² a orálne v dávkach do 1000 mg/m². Pri liečbe reumatickej artritídy sa dávky môžu znížiť na 50 mg/m².

Nasledujúce príklady ďalej objasňujú vynález bez toho, aby obmedzovali jeho rozsah.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava *C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-acetyl-baccatínu III

K roztoku 300 mg 10-dehydro-10-deacetyl-baccatínu III v 5 ml metanolu sa pridal 1 ekvivalent $\text{CeCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ a reakčná zmes sa miešala 10 minút. Po jeho úplnom rozpustení sa v malých množstvách pridalo 80 mg NaBH_4 . Po 10-tich minútach sa na roztok nechalo pôsobiť rovnakým objemom vodného roztoku NH_4Cl a extrahovalo sa s CH_2Cl_2 . Chlórované rozpúšťadlo sa odstránilo, zvyšok sa preniesol do 1 ml pyridínu, v priebehu 1 hodiny sa ochladil na 0 °C, potom sa zriedil 10 ml vody a extrahoval sa späť s CH_2Cl_2 . Chlórované rozpúšťadlo sa oddestilovalo vo vákuu a zvyšok sa podrobil chromatografii na silikagéli, eluovaný zmesou *n*-hexán/etylacetát, čím sa získalo 260 mg *C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-acetyl-baccatínu III (m/z 630).

Príklad 2

Príprava 13-[(2*R*,3*S*)-3-izobutyl-2-hydroxy-3-*tert*-butoxykarbonylamino-propanoyl]-*C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-acetyl-baccatínu III

630 mg *C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bisacetyl-baccatínu III sa rozpustilo v 5 ml toluénu a k nemu sa pridalo 335 mg dicyklohexylkarbodiimidu (DCC), 500 mg kyseliny (4*S*,5*R*)-*N*-*boc*-2-(2,4-dimetoxyfenyl)-4-izobutyl-5-oxalidín-karboxylovej a 20 mg 4-dimetylaminopyridínu. Roztok sa ohrieval pri teplote 60 °C 24 hodín a potom sa naň nechalo pôsobiť etylacetátom a nasýteným roztokom NaHCO_3 . Organická fáza sa vysušila a prefiltrovala cez silikagél, aby sa odstránila močovina. Rozpúšťadlo sa vo vákuu odparilo do sucha a zvyšok sa preniesol do zmesi metanol/kyselina chlorovodíková, pričom sa teplota 0 °C udržiavala 1 hodinu. Roztok sa zneutralizoval na pH 5, potom sa zriedil vodou a požadovaná zlúčenina sa potom extrahovala späť s CH_2Cl_2 . Rozpúšťadlo sa odparilo, čím sa získalo 700 mg 13-[(2*R*,3*S*)-3-izobutyl-2-hydroxy-3-*tert*-butoxykarbonylamino-propanoyl]-*C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-acetyl-baccatínu III.

Príklad 3

Príprava 13-[(2*R*,3*S*)-3-fenyl-2-hydroxy-3-*tert*-butoxykarbonylamino-propanoyl]-*C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-acetyl-baccatínu III

630 mg *C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-acetyl-baccatínu III sa rozpustilo v 5 ml toluénu a k nemu sa pridalo 335 mg (DCC), 525 mg kyseliny (4*S*,5*R*)-*N*-*boc*-2-(2,4-dimetoxyfenyl)-4-izobutyl-5-oxalidín-karboxylovej a 20 mg 4-dimetylaminopyridínu. Roztok sa ohrieval pri teplote 60 °C 24 hodín a potom sa naň nechalo pôsobiť etylacetátom a nasýteným roztokom NaHCO_3 . Organická fáza sa vysušila a prefiltrovala cez silikagél, aby sa odstránila močovina. Rozpúšťadlo sa vo vákuu odparilo do sucha a zvyšok sa preniesol do zmesi metanol/kyselina chlorovodíková, pričom sa teplota 0 °C udržiavala 1 hodinu. Roztok sa zneutralizoval na pH 5, potom sa rozriedil vodou a požadovaná zlúčenina sa potom extrahovala späť s CH_2Cl_2 . Rozpúšťadlo sa odparilo, čím sa získalo 700 mg 13-[(2*R*,3*S*)-3-fenyl-2-hydroxy-3-*tert*-butoxykarbonylamino-propanoyl]-*C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-acetyl-baccatínu III, ktorý sa kryštalizoval z etylacetátu, čo poskytlo 645 mg čistej zlúčeniny.

Príklad 4

Príprava *C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-trimetoxybenzoyl-baccatínu III

K roztoku 546 mg *C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-baccatínu III v 3 ml pyridínu sa v malých množstvách pridalo 575 mg trimetoxybenzoylchloridu. Po 3 hodinách sa roztok vliat do 30 ml vody a extrahoval sa CH_2Cl_2 ; organická fáza sa premývala kyselinami dovtedy, kým sa pyridín úplne neodstránil. Rozpúšťadlo sa odparilo, čím sa získalo 950 mg *C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-trimetoxybenzoyl-baccatínu III (m/z 936).

Príklad 5

Príprava 13-[(2*R*,3*S*)-3-fenyl-2-hydroxy-3-*tert*-butoxykarbonylamino-propanoyl]-*C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-trimetoxybenzoyl-baccatínu III

930 mg 13-[(2*R*,3*S*)]-*C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-trimetoxybenzoyl-baccatínu III sa rozpustilo v 15 ml toluénu a k nemu sa pridalo 335 mg (DCC), 525 mg kyseliny (4*S*,5*R*)-*N*-*boc*-2-(2,4-dimetoxyfenyl)-4-izobutyl-5-oxalidín-karboxylovej a 20 mg 4-dimetylaminopyridínu. Roztok sa ohrieval pri teplote 60 °C 24 hodín a potom sa naň nechalo pôsobiť etylacetátom a nasýteným roztokom NaHCO_3 . Organická fáza sa vysušila a prefiltrovala cez silikagél, aby sa odstránila močovina. Rozpúšťadlo sa vo vákuu odparilo do sucha a zvyšok sa preniesol do zmesi metanol/kyselina chlorovodíková, pričom sa teplota 0 °C udržiavala 1 hodinu. Roztok sa zneutralizoval na pH 5, potom sa rozriedil vodou a požadovaná zlúčenina sa potom extrahovala späť s CH_2Cl_2 . Rozpúšťadlo sa odparilo, čím sa získalo 940 mg 13-[(2*R*,3*S*)-3-izobutyl-2-hydroxy-3-*tert*-butoxykarbonylamino-propanoyl]-*C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-trimetoxybenzoyl-baccatínu III, ktorý sa kryštalizoval z etylacetátu, čo poskytlo 878 mg čistej zlúčeniny.

Príklad 6

Príprava *C-seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-acetyl-baccatínu III-1,14-karbonátu

1 g 10-deacetyl-14β-hydroxybaccatínu III, pripraveného podľa postupu opísaného v US 5,698,712, sa rozpustilo v metanole a nechalo sa naň pôsobiť 5 g $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ a reakčná zmes sa miešala 120 hodín. Sol' sa prefiltrovala, rozpúšťadlo sa odstránilo a zvyšok sa podrobil chromatografii na silikagélovom stĺpci, eluovalo sa zmesou hexán/etylacetát 6:4, čím sa získalo 0,9 g 1,14-karbonátu 10-dehydro-10-deacetyl-14β-hydroxybaccatínu III (*M*⁺ 568). 300 mg tejto zlúčeniny sa rozpustilo v metanole a nechalo sa naň pôsobiť jedným ekvivalentom $\text{CeCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ a reakčná zmes sa

miešala 10 minút. Po jeho úplnom rozpustení sa v malých množstvách pridalo 80 mg NaBH₄. Po 10-tich minútach sa na roztok nechalo pôsobiť rovnakým objemom vodného roztoku NH₄Cl a extrahovalo sa CH₂Cl₂. Chlórované rozpúšťadlo sa odstránilo, zvyšok sa preniesol do 1 ml pyridínu, v priebehu 1 hodiny sa ochladil na 0 °C, potom sa za stáleho miešania pridalo 150 mg acetanhydridu. Roztok sa nechal stáť 2 hodiny pri teplote 0 °C, potom sa rozriedil s 10 ml vody a extrahoval sa späť s CH₂Cl₂. Chlórované rozpúšťadlo sa oddestilovalo vo vákuu a zvyšok sa podrobil chromatografii na silikagéli, eluovaný so zmesou *n*-hexán/etylacetát, čím sa získalo 250 mg C-*seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-acetyl-baccatínu III-1,14-karbonátu (m/z 658).

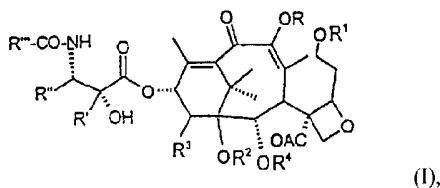
Príklad 7

Príprava 13-[(2*R*,3*S*)-3-izobutyl-2-hydroxy-3-*tert*-butoxykarbonyl-amino-propanoyl]-C-*seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-acetyl-baccatínu III-1,14-karbonátu

So 600 mg C-*seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-acetyl-baccatínu III-1,14-karbonátu sa zaobchádzalo tak, ako je opísané v príklade 2, čím sa získalo 680 mg zlúčeniny uvedenej v nadpise.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Polosyntetické taxány všeobecného vzorca (I)



(I),

kde

R a R¹, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, sú vodík, C₁₋₁₈-acylová skupina, benzoylová skupina, ktorá môže byť substituovaná jedným alebo tromi substituentmi, vybranými zo skupiny, pozostávajúcej z halogénových atómov alebo C₁₋₄-alkylovej, C₁₋₄-alkoxylovej, C₁₋₄-halogénalkylovej, C₁₋₄-halogénalkoxylovej, kyanoskupiny, nitroskupiny, alebo -CONR⁶R⁷ skupina, v ktorej R⁶ a R⁷, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, sú C₁₋₄-alkylová, benzylová alebo fenylová skupina;

R² je vodík alebo s R³ tvorí karbonátový alebo tiokarbonátový zvyšok;

R³ je vodík alebo -OR⁵ skupina, v ktorej R⁵ je vodík alebo s R² tvorí karbonátový alebo tiokarbonátový zvyšok;

R⁴ je benzoylová skupina, ktorá môže byť substituovaná v *meta*- polohe, alebo 5- alebo 6-členná heteroarylová skupina s jedným alebo dvomi atómami kyslíka, dusíka alebo síry v kruhu a substituovaná s karbonylovou skupinou;

R¹ je vodík alebo C₁₋₄-alkyl;

R² je C₁₋₄-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, feny, 2- alebo 3-furyl, 2- alebo 3-tienyl, 2-, 3- alebo 4-pyridyl;

R³ je C₁₋₄-alkylová, C₁₋₁₈-acylová, fenylová alebo *tert*-butoxyskupina,

s výhradou, že R a R¹ nemôžu byť obidva vodík.

2. Polosyntetické taxány všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde

R a R¹ sú rovnaké a sú C₁₋₁₈-acylová skupina, substituovaná alebo nesubstituovaná benzoylová skupina, určenou v nároku 1, alebo CONR⁶R⁷ skupina, výhodnejšie R a R¹ sú acetyl alebo 3,4,5-trimetoxybenzoyl;

R² je vodík;

R³ je vodík;

R⁴ je benzoyl;

R¹ je vodík alebo metyl;

R² je C₁₋₄-alkyl alebo C₂₋₆-alkenyl, výhodnejšie izobutyl alebo izobutenyl;

R³ je *tert*-butoxyskupina.

3. Polosyntetické taxány všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde

R je vodík a R¹ je acylová, aroylová alebo CONR⁶R⁷ skupina, určená v nároku 1, R² a R³ sú vodík, R⁴ je benzoyl, R¹ je vodík alebo metyl, R² je C₁₋₄-alkyl alebo C₂₋₆-alkenyl a R³ je *tert*-butoxy.

4. Polosyntetické taxány všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, vybrané zo skupiny zahrnujúcej:

13-[(2*R*,3*S*)-3-izobutyl-2-hydroxy-3-*tert*-butoxykarbonylamino-propanoyl]-C-*seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-acetyl-baccatín III;

13-[(2*R*,3*S*)-3-fenyl-2-hydroxy-3-*tert*-butoxykarbonylamino-propanoyl]-C-*seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-acetyl-baccatín III;

13-[(2*R*,3*S*)-3-fenyl-2-hydroxy-3-*tert*-butoxykarbonylamino-propanoyl]-C-*seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-trimetoxybenzoyl-baccatín III;

13-[(2*R*,3*S*)-3-izobutyl-2-hydroxy-3-*tert*-butoxykarbonylamino-propanoyl]-C-*seko*-10-dehydro-10-deacetyl-7,9-bis-acetyl-baccatínu III-1,14-karbonát.

5. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje ako účinnú zložku polosyntetický taxán podľa nároku 1 až 4 v zmesi s vhodným nosičom.

6. Použitie polosyntetických taxánov podľa nároku 1 až 4 na výrobu lieku s protinádorovým, protiangiogenetickým a protiartrózovým účinkom.

Koniec dokumentu