



HU000229347B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **229 347**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 04344**(22) A bejelentés napja: **2001. 01. 15.**(40) A közzététel napja: **2003. 05. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 11. 28.**(51) Int. Cl.: **C07D 305/08** (2006.01)**A61K 313/35** (2006.01)**C07D 305/14** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 01/00386

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0153282

(30) Elsőbbségi adatok:

MI2000A000056**2000. 01. 18.****IT**

(73) Jogosult(ak):

Indena S.p.A., Milánó (IT)

(72) Feltaláló(k):

Pontiroli, Alessandro, Milánó (IT)**Bombardelli, Ezio, Milánó (IT)**

(74) Képviselő:

**dr. Török Ferenc, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest**(54) **Daganatellenes és érképződés-ellenes hatású félszintetikus taxánok, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények**

(57) Kivonat

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek, a vegyületek daganatellenes, érképződés-ellenes és arthrosisellenes szerként való alkalmazása, továbbá a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik. A találmány szerinti vegyületek citotoxicitása azonos az egyéb taxán-származékokéval, azonban kedvezőbb szisztémás toxicitást mutatnak.

Az (I) általános képletben

R és R₁ jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom, acil-, adott esetben szubsztituált benzoilcsoport,

-CONR₆R₇ általános képletű csoport;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy R₃-mal együtt karbonát- vagy tiokarbonát-csoportot képez,

R₃ jelentése hidrogénatom vagy -OH vagy R₂-vel együtt karbonát- vagy tiokarbonát-csoportot képez;

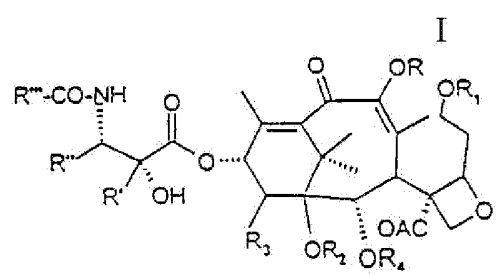
R₄ jelentése adott esetben szubsztituált benzoilcsoport vagy 5- vagy 6-tagú heteroarilcsoport;

R' jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R'' jelentése alkil-, alkenil-, fenil-, furil-, tienil-, piridil-csoport;

R''' jelentése alkil-, acil-, aril- vagy terc-butoxi-csoport,

azzal a feltétellel, hogy R és R₁ nem jelenthet egyidejűleg hidrogénatomot.



Daganatellenes és érképződés-ellenes hatású felszintetikus taxánok, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények

Magadán alapján azonosító változat

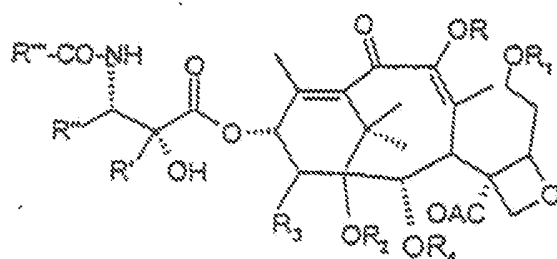
A találmány tárgyát az (I) általános képletű szeko-bakkatin-III származékok képezik. A találmány tárgyához tartozik e vegyületek alkalmazása daganatellenes és arthrosisellenes gyógyszerkészítmények előállítására. A találmány tárgyát képezik maguk a gyógyászati készítmények is.

A taxán molekulavázzal rendelkező diterpéneket, különösen a paclitaxelt és docetaxelt eredményesen alkalmazzák a gyógyászatban különböző eredetű daganatok kezelésére.

Azonban a jelenleg rendelkezésre álló taxán-származékok számottevő mellékhatást mutatnak, és igen hamar rezisztenciát váltanak ki az egyéb daganatellenes gyógyszerekhez hasonlóan.

A találmány tárgyát a szeko-bakkatin-III vegyület származékai képezik. A szeko-bakkatin-III vegyületet az 5 756 776 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti; a vegyületre jellemző, hogy az orális úton beadott hatóanyag igen nagy biológiai hozzáférhetőséget biztosít, továbbá csökkent toxicitást és igen nagyfokú érképződés-ellenes hatást mutat.

A találmány szerinti vegyületeket az (I) általános képlettel írhatjuk le



(I)

ahol a képletben

R és R_1 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom, 1-18 szénatomos acil-, benzoilcsoport, amely adott esetben 1 vagy 3 szubsztituenszt hordoz az alábbiak közül választva: halogénatomok, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogénalkil-, 1-4 szénatomos halogénalkoxi-, ciano-, nitrocsoport, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ általános képletű csoport, amelyben R_6 és R_7 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően 1-4 szénatomos alkil-, benzil- vagy fenilcsoport;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy R_3 -mal együtt karbonát- vagy tiokarbonát-csoportot képez,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy $-\text{OR}_3$ általános képletű csoport, amelyben R_3 jelentése hidrogénatom vagy R_2 -vel együtt karbonát- vagy tiokarbonát-csoportot képez;

R_4 jelentése benzoilcsoport, amely adott esetben a meta-helyzetben szubsztituálva van, vagy 5- vagy 6-tagú heteroarilcsoport, ahol a gyűrűben egy vagy két oxigénatom, nitrogénatom vagy kénatom van jelen, és a gyűrű karbonilcsoporttal helyettesített;

R' jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R'' jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, fenil-, vagy heteroaril-csoport;

R''' jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 1-18 szénatomos acil-, fenil- vagy tere-butoxi-csoport,

azzal a feltétellel, hogy R és R_1 nem jelenthet egyidejűleg hidrogénatomot.

1-18 szénatomos acilcsoportként előnyösen formil-, acetil-, n-propanoil-, n-hexanoil-csoport lehet jelen.

Adott esetben szubsztituált aroilcsoportként előnyösen benzoil-csoport van jelen, amely adott esetben egy vagy három szubsztituenst hordoz a halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogénalkil-, 1-4 szénatomos halogénalkoxi-, ciano- vagy nitrocsoporthoz közül választva.

Meta-helyzetben szubsztituált benzoilcsoportként előnyösen 3-halogénbenzoil- vagy 3-metoxibenzoil-csoport van jelen.

Heteroarilcsoportként előnyösen 5- vagy 6-tagú heteroarilcsoport van jelen, amely a gyűrűben egy vagy két oxigénatomot, nitrogénatomot vagy kénatomot tartalmaz, és ahol a gyűrű karbonilcsoporttal van szubsztituálva, így például heteroarilcsoportként jelen lehet 2- vagy 3-tenoil-, nikotinoil-, 2- vagy 3-furoilcsoport.

Heteroarilcsoportként előnyösen 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-tienil-, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport szerepel.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében

R és R_1 jelentése azonosan 1-18 szénatomos acilcsoport, adott esetben szubsztituált benzoilcsoport a fentiek szerint definiálva vagy $-CONR_6R_7$ általános képletű csoport; még előnyösebben R és R_1 jelentése acetil- vagy 3,4,5-trimetoxi-benzoil-csoport;

R_2 jelentése hidrogénatom;

R_3 jelentése hidrogénatom;

R_4 jelentése benzoilcsoport;

R' jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R'' jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport, még előnyösebben izobutil- vagy izobutenilcsoport;

R''' jelentése terc-butoxi-csoport.

Az előnyös vegyületek másik csoportját képezik azok a vegyületek, amelyek képletében R jelentése hidrogénatom és R_1 jelentése acil-, aroil- vagy $-CONR_6R_7$ általános képletű csoport, R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom, R_4 jelentése benzoilcsoport, R_5 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R'' jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport és R''' jelentése terc-butoxi-csoport. Az (I) általános képletű vegyületekben a C-7 és C-9 helyzetben lévő hidroxilcsoportok észterezésével növelhető – más vegyületekhez viszonyítva – a vegyület citotoxikus hatása rezisztens sejtvonalon vizsgálva, továbbá javítható az orális beadást követő abszorpció. A találmány szerinti vegyületek a paclitaxelnél kevésbé hatásosak; e vegyületet választjuk referencia vegyületként, ami a tubulinhoz való kötődést illeti; ugyanakkor a találmány szerinti vegyületek az érzékeny rák sejtvonalaknál paclitaxellel összehasonlítva is kedvező citotoxicitást mutatnak. A találmány szerinti vegyületek nagy mértékben különböznek a technika állásából ismert vegyületektől, ami a vegyületek érképződés-ellenes hatását illeti. Az alábbi táblázat néhány C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III és C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-1,14-karbonát-bakkatin-III származék in vivo hatását szemlélteti, ahol ezen származékokban azonos izoszerin lánc van jelen.

Az érképződés-ellenes hatást Matrigel módszerrel vizsgáltuk, aholis az érképződést FGF-2-vel (150 mg/labdac) idézzük elő, ahol az FGF-2 egy Matrigel labdacra van abszorbeáltatva (12,5 mg/ml, 0,5 ml), és ezt szubkután injekció formájában C57BL6N jelzésű egereknek adtuk be.

A vizsgált vegyületet naponta orális úton adtuk az állatoknak, vagy minden második napon intraperitoneális úton a táblázatban be-

mutatott koncentrációban. 7 nap eltelte után értékeltük az angiogén választ, mérve a labdacokban a haemoglobin tartalmat; a vizsgálatot Drabkin módszere szerint végeztük.

Táblázat

A II. példa szerinti vegyület érképződés-ellenes hatása in vivo körülmények között vizsgálva

Vizsgált vegyület	Haemoglobin g/dl	%
Kontroll	0,01±0,001	-
FGF-2	0,03±0,001	+ 300
II. példa szerinti h.a.		
90 mg/kg i.p.	0,015±0,001	- 50
150 mg/kg p.o.	0,009±0,001	- 70
VII. példa szerinti h.a.		
50 mg/kg i.p.	0,014	- 40
100 mg/kg p.o.	0,009	- 70

h.a. = hatóanyag

A találmány szerinti vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy az 5 756 776 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-hidroxi-bakkatin-III-at egy karbonsav reakcióképes származékával (kloriddal vagy anhidriddel) reagáltatjuk az ismert acilezési módszerek szerint.

A C7 és C9 diészterek előállításánál legalább 2 ekvivalens mennyiségű reakcióképes származékot alkalmazunk. A karbamát-csoportok bevitele történhet szokásos módszerekkel, így például a

kiindulási vegyületet foszfénnel és R_6R_7NH általános képletű aminnal reagáltatva.

Az így nyert vegyületeket ezután ismert módszerrel izoszerin-származékkal, általában egy oxazolidin-származékkal reagáltatjuk, ezután enyhe körülmények között savas kezeléssel (I) általános képletű vegyületekhez jutunk.

A találmány szerinti vegyületekre jellemző az alacsony szisztémás toxicitás: olyan dózisban, ami eredményesen gátolja a daganatok növekedését, nem idéznek elő testtömegesökkenést, sem észlelhető mértékű neurotoxicitást; humán daganatos sejteket ültetve csupasz egerekbe, majd az állatokat referencia hatóanyagként paclitaxel egy dóziséval kezelve azonos daganatellenes hatást tapasztaltunk (mint a találmány szerinti vegyületekkel végzett kezeléskor), azonban a paclitaxellel történő kezelés remegést és egészen 20 %-ig terjedő testtömeg veszteséget idézett elő.

A találmány szerinti vegyületek magas vízzoldékonyságuk következtében könnyen alakíthatók injekciós készítményekké.

Az (I) általános képletű vegyületekből a szokásos orális készítmények (kapszulák vagy tabletták) is előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek alacsony toxicitásuk következtében intravénásan egészen 600 mg/m^2 dóziséig és orálisan egészen 1000 mg/m^2 dóziséig adhatók. Amennyiben a vegyületeket reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazzuk, úgy a dózis 50 mg/m^2 -re csökkenthető.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik, az oltalom körének korlátozása nélkül.

I. példa**C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III előállítása**

300 mg 10-dehidro-10-dezacetilbakkatin-III 5 ml metanollal készült oldatához 1 ekvivalens mennyiségű $\text{CeCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -t adunk, majd a reakcióelegyet 10 percig keverjük. Teljes oldódás után kisebb részletekben 80 mg NaBH_4 -et adagolunk a reakcióelegyhez. 10 perc eltelte után az oldatot azonos térfogatú NH_4Cl vizes oldattal kezeljük és CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. A klórozott oldószert eltávolítjuk, a maradékot 1 ml piridinnel felvesszük, 1 óra alatt 0°C hőmérsékletre lehűtjük, majd 150 mg ecetsavanhidridet adunk hozzá. Az oldatot ezután 0°C hőmérsékleten 2 óra hosszat állni hagyjuk, ezután 10 ml vízzel meghígítjuk, majd CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. A klórozott oldószert vákuumban ledesztillálva és a maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, eluens: n-hexán/etil-acetát) 260 mg C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III-t kapunk (m/z 630).

II. példa**13-[(2R,3S)-3-izobutil-2-hidroxi-3-terc-butoxikarbonil-amino-propanoil]-C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III előállítása**

630 mg C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III-t 5 ml toluolban feloldunk, az oldathoz 335 mg diciklohexilkarbodiimidet (DCC), 500 mg (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxifenil)-4-izobutil-5-oxazolidinkarbonsavat és 20 mg 4-dimetilaminopiridint adunk. Az oldatot 24 óra hosszat 60°C hőmérsékleten hőkezeljük, majd etil-acetátot és telített NaHCO_3 oldatot adunk hozzá. Az elkülönített szerves fázist szárítjuk, majd szilikagélen átszűrve a kar-

bamidot eltávolítjuk. Vákuumban az oldószert ledesztillálva az oldatot szárazra bepároljuk, a maradékot metanollal készült sósavoldattal felvesszük és 1 óra hosszat 0 °C hőmérsékleten tartjuk. Az oldatot 5-ös pH-ra semlegesítjük, majd vízzel meghígítjuk és CH₂Cl₂-vel extraháljuk. Az oldószert ledesztillálva 700 mg 13-[(2R,3S)-3-izobutil-2-hidroxi-3-terc-butoxikarbonil-amino-propanoil]-C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III-t kapunk.

III. példa

13-[(2R,3S)-3-fenil-2-hidroxi-3-terc-butoxikarbonilamino-propanoil]-C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III előállítása

630 mg C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III-t 5 ml toluolban feloldunk, az oldathoz 335 mg DCC-t, 525 mg (4S,5R)-N-boc-2-(2,4-dimetoxifenil)-4-izobutil-5-oxazolidinkarbonsavat és 20 mg 4-dimetilaminopiridint adunk. Az oldatot 24 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten hőkezeljük, majd etil-acetátot és telített NaHCO₃ oldatot adunk hozzá. Az elkülönített szerves fázist szárítjuk és szilikagélen átszűrve a karbamidot eltávolítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztillálva a száraz maradékot metanollal készült sósavoldattal felvesszük, majd az oldatot 1 óra hosszat 0 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután az oldatot 5-ös pH-ra semlegesítjük, vízzel meghígítjuk, majd az előállítani kívánt vegyületet CH₂Cl₂-vel extraháljuk. Az oldószert ledesztillálva 700 mg 13-[(2R,3S)-3-fenil-2-hidroxi-3-terc-butoxikarbonil-amino-propanoil]-C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III-t kapunk, amit etil-acetátból átkristályosítva 645 mg tiszta vegyülethez jutunk.

IV. példa

C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-bisztrimetoxibenzoil-bakkatin-III előállítása

546 mg C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-bakkatin-III-t 3 ml piridinben feloldunk, az oldathoz kisebb adagokban 575 mg trimetoxibenzoil-kloridot adagolunk. 3 óra eltelte után az oldatot 30 ml vízhez öntjük és CH_2Cl_2 -vel extraháljuk; a szerves fázist savval mosva a piridint teljes mértékben eltávolítjuk. Az oldószert ledesztillálva 905 mg C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-bisztrimetoxibenzoil-bakkatin-III-t kapunk (m/z 936).

V. példa

13-[(2R,3S)-3-fenil-2-hidroxi-3-terc-butoxikarbonilamino-propanoil]-C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-bisztrimetoxibenzoil-bakkatin-III előállítása

930 mg 13-[(2R,3S)]-C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-bisztrimetoxibenzoil-bakkatin-III-t 15 ml toluolban feloldunk, az oldathoz 335 mg DCC-t, 525 mg (4S,5R)-N-boc-2-(2,4-dimetoxifenil)-4-izobutil-5-oxazolidinkarbonsavat és 20 mg 4-dimetilaminopiridint adunk. Az oldatot 24 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten hőkezeljük, majd etil-acetátot és telített NaHCO_3 oldatot adunk hozzá. Az elkülönített szerves fázist szárítjuk, majd szilícium-dioxidon átszűrve a karbamidot eltávolítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a száraz maradékot metanollal készült sósavoldattal felvesszük, az elegyet 1 óra hosszat 0 °C hőmérsékleten tartjuk. Az oldatot 5-ös pH-ra semlegesítjük, vízzel meghígítjuk, majd az előállítani kívánt vegyületet CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. Az oldószert ledesztillálva 940 mg 13-[(2R,3S)-3-fenil-2-hidroxi-3-terc-butoxikarbonilamino-propanoil]-C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-bisztrime-

toxibenzoil-bakkatin-III-t kapunk, amit etil-acetátból átkristályosítva 878 mg tiszta termékhez jutunk.

VI. példa

C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III- -1,14-karbonát előállítása

1 g 10-dezacetil-14 β -hidroxibakkatin-III-t (az 5 698 712 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módszer szerint előállítva) metanolban feloldunk, majd 6 g Cu(OAc)₂ hozzáadása után az elegyet 120 óra hosszat keverjük. A sót szűréssel eltávolítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, eluens: hexán/etil-acetát 6:4 arányú elegye) 0,9 g 10-dehidro-10-dezacetil-14 β -hidroxibakkatin-III-1,14-karbonátot kapunk (M+ 568). Az így kapott vegyületből 300 mg-ot metanolban feloldunk, majd 1 ekvivalens CeCl₃·3H₂O hozzáadása után az elegyet 10 percig keverjük. Teljes feloldódás után kisebb adagokban 80 mg NaBH₄-et adagolunk az oldathoz. 10 perc után az oldathoz azonos térfogatú NH₄Cl vizes oldatot adunk és CH₂Cl₂-vel extrahálunk. A klórozott oldószer eltávolítása után a maradékot 1 ml piridinnel felvesszük, 1 óra alatt 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd keverés közben 150 mg ecetsavanhidridet adunk hozzá. Az oldatot 0 °C hőmérsékleten 2 óra hosszat állni hagyjuk, majd 10 ml vízzel meghígítjuk és CH₂Cl₂-vel extraháljuk. A klórozott oldószert vákuumban ledesztillálva és a maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, eluens: n-hexán/etil-acetát elegye) 250 mg C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III-1,14-karbonátot kapunk (m/z 658).

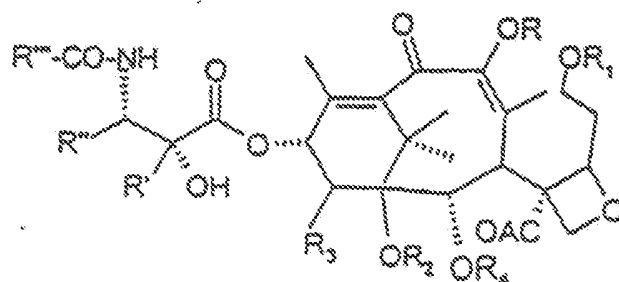
VII. példa

13- [(2R,3S)-3-izobutil-2-hidroxi-3-terc-butoxikarbonil-amino-propanoíl]-C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III-1,4-karbonát előállítása

600 mg C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III-1,4-karbonátot a II. példában leírtak szerint kezelve 680 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek,



(I)

ahol a képletben

- R és R₁ jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom, 1-18 szénatomos acil-, benzoilcsoport, amely adott esetben 1 vagy 3 szubsztituenst hordoz az alábbiak közül választva: halogénatomok vagy 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogénalkil-, 1-4 szénatomos halogénalkoxi-, ciano-, nitrocsoporthoz vagy -CONR₆R₇ általános képletű csoport, amelyben R₆ és R₇ jelentése azonosan vagy egymástól eltérően 1-4 szénatomos alkil-, benzil- vagy fenilcsoport;
- R₂ jelentése hidrogénatom vagy R₃-mal együtt karbonát- vagy tiokarbonát-csoportot képez,
- R₃ jelentése hidrogénatom vagy -OR₅ általános képletű csoport, amelyben R₅ jelentése hidrogénatom vagy R₂-vel együtt karbonát- vagy tiokarbonát-csoportot képez;
- R₄ jelentése benzoilcsoport, amely adott esetben a meta-helyzetben szubsztituálva van, vagy 5- vagy 6-tagú heteroarilcsoport, ahol a gyűrűben egy vagy két oxigénatom, nitrogénatom és/vagy kén-

atom van jelen, és a gyűrű karbonilcsoporttal lehet helyettesítve;

- R' jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
 R'' jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, fenil-, 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-tienil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-csoport;
 R''' jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 1-18 szénatomos acil-, fenil- vagy terc-butoxi-csoport,
 azzal a feltétellel, hogy R és R₁ nem jelenthet egyidejűleg hidrogénatomot.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben

R és R₁ jelentése azonosan 1-18 szénatomos acilcsoport, adott esetben az 1. igénypont szerint definiált szubsztituált benzoilcsoport, vagy -CONR₆R₇ általános képletű csoport, még előnyösebben R és R₁ jelentése acetil- vagy 3,4,5-trimetoxibenzoil-csoport;

- R₂ jelentése hidrogénatom;
 R₃ jelentése hidrogénatom;
 R₄ jelentése benzoilcsoport;
 R' jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
 R'' jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport, még előnyösebben izobutil- vagy izobutenil-csoport;
 R''' jelentése terc-butoxi-csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R jelentése hidrogénatom és R₁ jelentése acil-, aroil- vagy -CONR₆R₇ általános képletű csoport az 1. igénypont szerint definiálva, R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom, R₄ jelentése benzoilcsoport, R' jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, R'' jelentése 1-4 szénatomos alkil-

vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport, továbbá R''' jelentése terc-butoxi-csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti valamely alábbiak közül választott vegyület:

13-[(2R,3S)-3-izobutil-2-hidroxi-3-terc-butoxikarbonilamino-propa-
noil]-C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III,

13-[(2R,3S)-3-fenil-2-hidroxi-3-terc-butoxikarbonilamino-propa-
noil]-C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III,

13-[(2R,3S)-3-fenil-2-hidroxi-3-terc-butoxikarbonilamino-propa-
noil]-C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-bisztrimetoxibenzoil-
-bakkatin-III,

13-[(2R,3S)-3-izobutil-2-hidroxi-3-terc-butoxikarbonilamino-propa-
noil]-C-szeko-10-dehidro-10-dezacetil-7,9-biszacetil-bakkatin-III-
-1,4-karbonát.

5. Gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként valamely
1-4. igénypont szerinti vegyületet tartalmaznak megfelelő vivő-
anyaggal elegyítve.

6. Az 1-4. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása daganatell-
lenes, érképződés-ellenes és arthrosisellenes hatású gyógyászati ké-
szítmények előállítására.

