



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2001 01082**

(22) Data de depozit: **02.02.2001**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.02.2007** BOPI nr. 2/2007

(30) Prioritate:

02.02.2000 US 60/179.684

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. US 01/03588 02.02.2001

(87) Publicare internațională:

Nr. WO 01/57031 09.08.2001

(73) Titular:

• **FLORIDA STATE UNIVERSITY
RESEARCH FOUNDATION, INC.,
100 SLIGER BUILDING, MC 2763,
FL 32306-2763, TALLAHASSEE, US**

(72) Inventatori:

• **HOLTON ROBERT, A.,
FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH
FOUNDATION, INC., 100 SLIGER
BUILDING, MC 2763, FL 32306-2763,
TALLAHASSEE, US**

(74) Mandatar:

**ROMINVENT S.A.,
STR. ERMIL PANGRATTI, NR. 35,
SECTOR 1, BUCUREȘTI**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

**WO 96/13495, 96/38138, 97/32578;
EP 0674630; Bioorganic and Medicinal
Chemistry Letters;
Journal of Fluorine Chemistry**

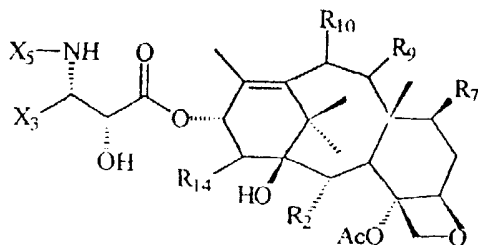
(54) **TAXANI SUBSTITUIȚI CU CARBONAT LA C10, FOLOSIȚI CA AGENȚI ANTITUMORALI**

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la taxani substituiți cu carbonat la C10, cu formula generală:

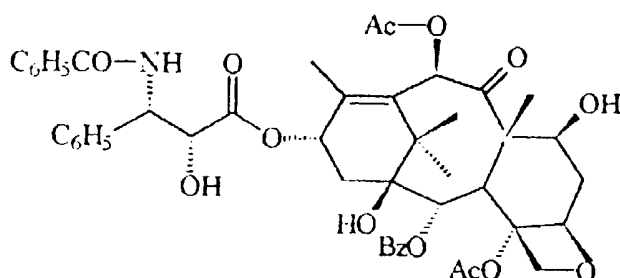
utilizați ca agenți antitumorali.

Revendicări: 114



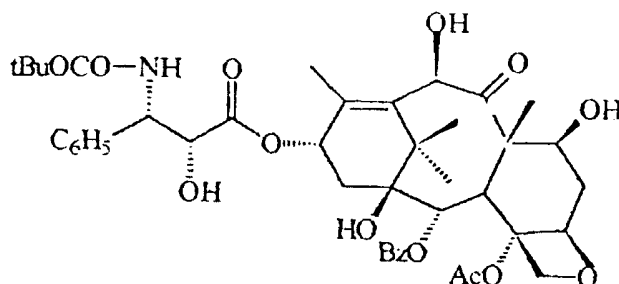
Invenția prezentă se referă la taxani substituiți la C10 cu carbonat, utilizați ca agenți antitumorali.

Familia taxanilor din clasa terpenelor, ai cărei membri sunt baccatin III și taxolul, a fost un subiect de un interes considerabil atât în domeniul biologic, cât și chimic. Taxolul însuși este folosit ca agent chimioterapic al cancerului și posedă un spectru larg de activitate inhibitoare a tumorilor. Taxolul are o configurație 2'R, 3'S și următoarea structură:



în care Ac este acetil.

Colin și colab. au publicat în brevetul **US 4814470** că anumiți analogi de taxol au o activitate semnificativ mai mare decât aceea a taxolului. Unul dintre acești analogi, denumit în mod obișnuit docetaxel, are următoarea formulă de structură:

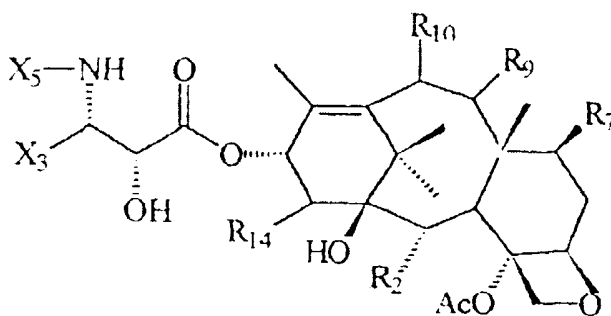


Deși taxolul și docetaxelul sunt agenți utili chemoterapeutici, există limitări ale eficacității lor, incluzând eficacitatea limitată față de anumite tipuri de cancer și toxicitatea față de subiecți atunci când este administrat în anumite doze. Astfel, persistă nevoia de agenți chimioterapici noi, cu eficacitate îmbunătățită și toxicitate scăzută.

Printre scopurile invenției prezente se numără deci prepararea de taxani care se pot compara favorabil cu taxolul și docetaxelul cu privire la eficacitatea lor ca agenți antitumorali și cu privire la toxicitate. În general, acești taxani posedă un substituent carbonat la C(10), un substituent hidroxi la C(7) și o serie de substituenți la C(2), C(9), C(14) în catena laterală.

Pe scurt, prezenta invenție se referă la compoziții de taxani, *per se*, la compoziții farmaceutice conținând taxan, la purtători farmaceutic acceptabili, și la metode de administrare.

Într-o variantă preferată, prezenta invenție se referă la taxani cu structura (1):



(1)

în care:

- R_2 este aciloxi; 1
 R_7 este hidroxi; 3
 R_9 este ceto, hidroxi sau aciloxi;
 R_{10} este carbonat; 5
 R_{14} este hidrogen sau hidroxi;
 X_3 este heterociclo; 7
 X_5 este $-\text{COX}_{10}$, $-\text{COOX}_{10}$, sau $-\text{CONHX}_{10}$;
 X_{10} este hidrocarbil, hidrocarbil substituit, sau heterociclo; 9
Ac este acetil; și
 R_7 , R_9 și R_{10} au independent configurație stereochemică *alfa* sau *beta*. 11

Într-un exemplu de realizare, R_2 este un ester ($R_{2a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$), un carbamat ($R_{2a}R_{2b}\text{NC}(\text{O})-$), un carbonat ($R_{2a}\text{OC}(\text{O})\text{O}-$) sau un tiocarbamat ($R_{2a}\text{SC}(\text{O})\text{O}-$) în care R_{2a} și R_{2b} sunt independent hidrogen, hidrocarbil, hidrocarbil sau heterociclo substituite. Într-un exemplu preferat de realizare, R_2 este un ester ($R_{2a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$), în care R_{2a} este fenil, furil, tienil sau piridil substituiți sau nesubstituiți. Într-un exemplu de realizare preferat în mod particular, R_2 este benzoiloxi. 13 15 17

În timp ce R_9 este ceto într-un exemplu de realizare din prezenta invenție, în alte exemple de realizare R_9 poate avea o configurație stereochemică *alfa* sau *beta*, preferabil configurație stereochemică *beta*, și poate, de exemplu, α - sau β -hidroxi sau α - sau β -aciloxi. De exemplu, atunci când R_9 este aciloxi, poate fi un ester ($R_{9a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$), un carbamat ($R_{9a}R_{9b}\text{NC}(\text{O})-$), un carbonat ($R_{9a}\text{OC}(\text{O})\text{O}-$) sau un tiocarbamat ($R_{9a}\text{SC}(\text{O})\text{O}-$) în care R_{9a} și R_{9b} sunt independent hidrogen, hidrocarbil, hidrocarbil sau heterociclo substituiți. Dacă R_9 este un ester ($R_{9a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$), R_{9a} este alchil substituit sau nesubstituit, alchenil substituit sau nesubstituit, aril substituit sau nesubstituit sau hetero substituit sau nesubstituit. Chiar și mai bine, R_9 este un ester ($R_{9a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$), în care R_{9a} este fenil substituit sau nesubstituit, furil substituit sau nesubstituit sau tienil substituit sau nesubstituit, sau piridil substituit sau nesubstituit. Într-un exemplu de realizare R_9 este ($R_{9a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$), în care R_{9a} este metil, etil, propil (liniar, ramificat sau ciclic), butil (liniar, ramificat sau ciclic), pentil (liniar, ramificat sau ciclic), sau hexil (liniar, ramificat sau ciclic). Într-un alt exemplu de realizare R_9 este ($R_{9a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$), în care R_{9a} este metil substituit, etil substituit, propil (liniar, ramificat sau ciclic) substituit, butil (liniar, ramificat sau ciclic) substituit, pentil (liniar, ramificat sau ciclic) substituit, sau hexil (liniar, ramificat sau ciclic) substituit, în care substituenții sunt aleși din grupul constând în heterociclo, alcoxi, alchenoxi, alchinoxii, ariloxi, hidroxi, hidroxi protejat, ceto, aciloxi, nitro, amino, amicio, tiol, cetal, acetal, ester și alte porțiuni, dar nu porțiuni conținând fosfor. 19 21 23 25 27 29 31 33 35

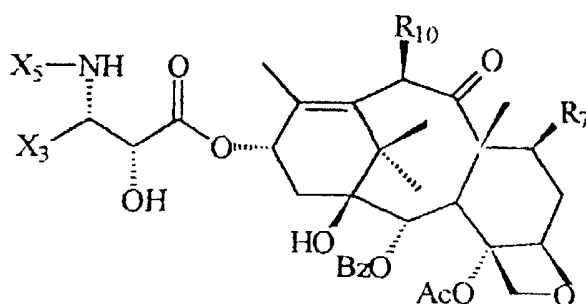
Într-un exemplu de realizare, R_{10} este $R_{10a}\text{OCOO}-$ în care R_{10a} este (i) alchil C_1 până la C_8 substituit sau nesubstituit (liniar, ramificat sau ciclic), precum metil, etil, propil, butil, pentil sau hexil; (ii) alchenil C_2 până la C_8 substituit sau nesubstituit (liniar, ramificat sau ciclic), precum etenil, propenil, butenil, pentenil sau hexenil; (iii) alchinil C_2 până la C_8 substituit sau nesubstituit (liniar sau ramificat), precum etinil, propil, butinil, sau hexinil; (iv) fenil substituit sau nesubstituit; sau (v) heterociclo substituit sau nesubstituit precum furil, tienil sau piridil. Substituenții pot fi hidrocarbil sau orice heteroatom conținând substituenți identificați oriunde pentru hidrocarbil substituiți. Într-un exemplu preferat de realizare, R_{10a} este metil, etil, propil liniar, ramificat sau ciclic, butil liniar, ramificat sau ciclic, hexil liniar, ramificat sau ciclic, propenil liniar sau ramificat, izobutenil, furil sau tienil. Într-un alt exemplu de realizare R_{10} este etil substituit, propil substituit (liniar, ramificat sau ciclic), propenil substituit (liniar sau ramificat), izobutenil substituit, furil substituit sau tienil substituit în care 37 39 41 43 45 47

substituentul (ții) este/sunt selectat(ți) din grupul constând din porțiuni heterociclo, alcoxi, alchenoxi, alchinox, ariloxi, hidroxi, hidroxi protejat, ceto, aciloxi, nitro, amino, amido, tiol, cetal, acetal, ester și eter, dar nu porțiuni conținând fosfor.

Exemplele de substituenți X_3 includ radicali heteroaromatici conținând un inel de 5 sau 6 atomi. Exemplele preferate de substituenți includ furil, tienil și piridil.

Exemplele de substituenți X_5 includ $-\text{COX}_{10}$, $-\text{COOX}_{10}$ sau $-\text{CONHX}_{10}$ în care X_{10} este alchil, alchenil, fenil sau heteroaromatic substituit sau nesubstituit. Exemplele preferate de substituenți X_5 includ $-\text{COX}_{10}$, $-\text{COOX}_{10}$ sau $-\text{CONHX}_{10}$ în care X_{10} este (i) alchil C_1 până la C_8 substituit sau nesubstituit precum metil, etil, propil substituit sau nesubstituit (liniar, ramificat sau ciclic), butil (liniar, ramificat sau ciclic), pentil (liniar, ramificat sau ciclic), sau hexil (liniar, ramificat sau ciclic); (ii) alchenil C_2 până la C_8 substituit sau nesubstituit precum etenil, propenil substituit sau nesubstituit (liniar, ramificat sau ciclic), butenil (liniar, ramificat sau ciclic), pentenil (liniar, ramificat sau ciclic) sau hexenil (liniar, ramificat sau ciclic); (iii) alchil C_2 până la C_8 substituit sau nesubstituit precum etenil, propenil (liniar sau ramificat), butenil (liniar sau ramificat), pentenil (liniar sau ramificat), sau hexenil (liniar sau ramificat) substituiți sau nesubstituiți; (iv) fenil substituit sau nesubstituit sau (v) heteroaromatic substituit sau nesubstituit precum furil, tienil sau piridil, în care substituentul(ții) este/sunt selectat(ți) din grupul constând în heterociclo, alcoxi, alchenoxi, alchinox, hidroxi, hidroxi protejat, ceto, aciloxi, nitro, amino, amido, tiol, cetal, acetal, ester și alte porțiuni, dar nu porțiuni conținând fosfor.

Într-o altă variantă de realizare, prezenta invenție se referă la taxani cu structura (2):



(2)

în care:

R_7 este hidroxi;

R_{10} este carbonat;

X_3 este heterociclo;

X_5 este $-\text{COX}_{10}$, $-\text{COOX}_{10}$, sau $-\text{CONHX}_{10}$; și

X_{10} este hidrocarbil, hidrocarbil substituit, sau heterociclo.

De exemplu, în aceste exemplu preferat de realizare în care taxanul corespunde structurii (2), R_{10} poate fi $R_{10a}\text{OCOO-}$ în care R_{10a} este metil, etil, propil, butil, pentil sau hexil substituiți sau nesubstituiți, mai bine metil, etil sau propil substituiți sau nesubstituiți, chiar și mai bine, metil, etil substituiți sau nesubstituiți, și, mai bine, metil sau etil nesubstituiți. În timp ce R_{7a} este selectat dintre aceștia, într-un exemplu de realizare X_3 este heterociclo, de preferință furil, tienil sau piridil. În timp ce R_{10a} și X_3 sunt selectați dintre aceștia, într-un exemplu de realizare X_5 este selectat dintre $-\text{COX}_{10}$ în care X_{10} este fenil, alchil sau heterociclo, mai bine fenil. Alternativ, în timp ce R_{10a} și X_3 sunt selectați dintre aceștia, într-un exemplu de realizare X_5 este selectat dintre $-\text{COX}_{10}$ în care X_{10} este fenil sau heterociclo, mai bine fenil, sau X_5 este $-\text{COOX}_{10}$ în care X_{10} este alchil, preferabil *t*-butil. Printre cele mai mult

preferate exemple de realizare, sunt deci taxanii corespunzând structurii 2, în care (i) X_5 este -COOX₁₀ în care X₁₀ este *terț*-butil sau X_5 este -COX₁₀ în care X₁₀ este fenil, (ii) X_3 este furil, tienil, sau piridil și (iii) R_{10a} este metil, etil sau propil nesubstituiți, mai bine metil sau etil.

Printre exemplele preferate de realizare sunt taxanii corepunzând structurii 1 sau 2 în care R₁₀ este R_{10a}OCOO- în care R_{10a} este metil. În acest exemplu de realizare, X_3 este preferabil cicloalchil, izobutenil sau heterociclo, de preferință heterociclo, chiar și de preferință furil, tienil sau piridil; și X_5 este preferabil benzoil, alcoxicarbonil sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxicarbonil sau *t*-amiloxicarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxicarbonil. Într-o alternativă din acest exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5 este benzoil, alcoxicarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxicarbonil sau *t*-amiloxicarbonil, și chiar, de preferință, *t*-butoxicarbonil; R₂ este benzoil, R₉ este ceto și R₁₄ este hidrogen. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5 este benzoil, alcoxicarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxicarbonil sau *t*-amiloxicarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxicarbonil; R₂ este benzoil, R₉ este ceto și R₁₄ este hidrogen. În altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5 este benzoil, alcoxicarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxicarbonil sau *t*-amiloxicarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxicarbonil; R₂ este benzoil, R₉ este ceto și R₁₄ este hidroxi. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5 este benzoil, alcoxicarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxicarbonil sau *t*-amiloxicarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxicarbonil; R₂ este benzoil, R₉ este ceto și R₁₄ este hidroxi. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5 este benzoil, alcoxicarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxicarbonil sau *t*-amiloxicarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxicarbonil; R₂ este benzoil, R₉ este hidroxi și R₁₄ este hidrogen. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5 este benzoil, alcoxicarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxicarbonil sau *t*-amiloxicarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxicarbonil; R₂ este benzoil, R₉ este hidroxi și R₁₄ este hidrogen. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5 este benzoil, alcoxicarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxicarbonil sau *t*-amiloxicarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxicarbonil; R₂ este benzoil, R₉ este aciloxi și R₁₄ este hidroxi. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5 este benzoil, alcoxicarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxicarbonil sau *t*-amiloxicarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxicarbonil; R₂ este benzoil, R₉ este aciloxi și R₁₄ este hidrogen. În fiecare dintre alternativele acestui exemplu de realizare, atunci când taxanul are structura (1), R₇ și R₁₀ pot avea fiecare configurație stereochimică *beta*, R₇ și R₁₀ pot avea fiecare configurație stereochimică *alfa*, R₇ poate avea configurație stereochimică *alfa* în timp ce R₁₀ are configurație stereochimică *beta* sau R₇ poate avea configurație stereochimică *beta* în timp ce R₁₀ are configurație stereochimică *alfa*.

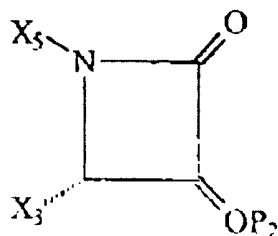
De asemenea, exemplele preferate de realizare sunt taxanii corespunzând structurii (1) sau (2) în care R₁₀ este R_{10a}OCOO- în care R_{10a} este etil. În acest exemplu de realizare, X_3 este preferabil cicloalchil, izobutenil, fenil, fenil substituit precum *p*-nitrofenil sau heterociclo, de preferință heterociclo, chiar și de preferință furil, tienil sau piridil; și X_5 este preferabil benzoil, alcoxicarbonil sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxicarbonil sau *t*-amiloxicarbonil. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5 este benzoil, alcoxicarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxicarbonil sau *t*-amiloxicarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxicarbonil; R₂ este benzoil, R₉ este ceto și R₁₄ este hidrogen. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5 este benzoil, alcoxicarbonil sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxicarbonil sau *t*-amiloxicarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxicarbonil; R₂ este benzoil, R₉ este ceto și R₁₄ este hidrogen. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5 este benzoil, alcoxicarbonil sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxicarbonil sau *t*-amiloxicarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxicarbonil; R₂ este benzoil, R₉ este ceto și

1 R_{14} este hidroxi. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5
 3 este benzoil, alcoxycarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxycarbonil
 sau *t*-amiloxycarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxycarbonil; R_2 este benzoil, R_9 este hidroxi
 și R_{14} este hidroxi. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterocicio;
 5 X_5 este benzoil, alcoxycarbonil sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxycarbonil
 sau *t*-amiloxycarbonil, chiar și, de preferință, *t*-butoxycarbonil; R_2 este benzoil, R_9 este hidroxi
 7 și R_{14} este hidrogen. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este hetero-
 ciclo; X_5 este benzoil, alcoxycarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxi-
 9 carbonil sau *t*-amiloxycarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxycarbonil; R_2 este benzoil, R_9 este
 aciloxi și R_{14} este hidroxi. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este
 11 heterociclo; X_5 este benzoil, alcoxycarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-
 butoxycarbonil sau *t*-amiloxycarbonil, chiar și, de preferință, *t*-butoxycarbonil; R_2 este benzoil,
 13 R_9 este aciloxi și R_{14} este hidrogen. În fiecare dintre alternativele acestui exemplu de reali-
 zare, atunci când taxanul are structura (1), R_7 și R_{10} pot avea fiecare configurație stereo-
 15 chimică *beta*, R_7 și R_{10} pot avea fiecare configurație stereochemică *alfa*, R_7 poate avea confi-
 gurație stereochemică *alfa* în timp ce R_{10} are configurație stereochemică *beta* sau R_7 poate
 17 avea configurație stereochemică *beta*, în timp ce R_{10} are configurație stereochemică *alfa*.

De asemenea, printre exemplele preferate de realizare sunt taxanii corespunzând
 19 structurii 1 sau 2, în care R_{10} este $R_{10a}OCOO-$ în care R_{10a} este propil. În acest exemplu de
 realizare, X_3 este heterociclo, de preferință furil, tienil sau piridil; și X_5 este preferabil benzoil,
 21 alcoxycarbonil sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxycarbonil sau *t*-amilo-
 xycarbonil. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5 este
 23 benzoil, alcoxycarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxycarbonil sau *t*-
 amiloxycarbonil, chiar și, de preferință, *t*-butoxycarbonil; R_2 este benzoil, R_9 este ceto și R_{14}
 25 este hidrogen. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5
 este benzoil, alcoxycarbonil sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxycarbonil
 27 sau *t*-amiloxycarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxycarbonil; R_2 este benzoil, R_9 este ceto și
 R_{14} este hidrogen. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo;
 29 X_5 este benzoil, alcoxycarbonil sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxycarbonil
 sau *t*-amiloxycarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxycarbonil; R_2 este benzoil, R_9 este ceto și
 31 R_{14} este hidroxi. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5
 este benzoil, alcoxycarbonil, sau heterociclocarbonil, mai bine benzoil, *t*-butoxycarbonil sau
 33 *t*-amiloxycarbonil, chiar și, de preferință, *t*-butoxycarbonil; R_2 este benzoil, R_9 este hidroxi și
 R_{14} este hidroxi. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este heterociclo; X_5
 35 este benzoil, alcoxycarbonil sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxycarbonil
 sau *t*-amiloxycarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxycarbonil; R_2 este benzoil, R_9 este hidroxi
 37 și R_{14} este hidrogen. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este hetero-
 ciclo; X_5 este benzoil, alcoxycarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-butoxi-
 39 carbonil sau *t*-amiloxycarbonil, chiar și, de preferință, *t*-butoxycarbonil; R_2 este benzoil, R_9 este
 aciloxi și R_{14} este hidroxi. Într-o altă alternativă a acestui exemplu de realizare, X_3 este
 41 heterociclo; X_5 este benzoil, alcoxycarbonil, sau heterociclocarbonil, de preferință benzoil, *t*-
 butoxycarbonil sau *t*-amiloxycarbonil, chiar și de preferință *t*-butoxycarbonil; R_2 este benzoil,
 43 R_9 este aciloxi și R_{14} este hidrogen. În fiecare dintre alternativele acestui exemplu de reali-
 zare, atunci când taxanul are structura 1, R_7 și R_{10} pot avea fiecare configurație stereochemică
 45 *beta*, R_7 și R_{10} pot avea fiecare configurație stereochemică *alfa*, R_7 poate avea configurație
 stereochemică *alfa*, în timp ce R_{10} are configurație stereochemică *beta* sau R_7 poate avea
 47 configurație stereochemică *beta*, în timp ce R_{10} are configurație stereochemică *alfa*.

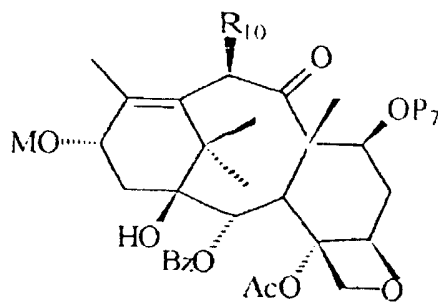
RO 121269 B1

Taxanii având formula generală 1 pot fi obținuți prin tratarea unei β -lactame cu un alcoxid având nucleul tetraciclic de taxan și un substituent oxid metallic la C(13) pentru a forma compuși având un substituent (3-amido ester la C(13)), după cum este descris complet în Holton, brevetul **US 5466864**, urmat de îndepărtarea grupelor protectoare hidroxi. β -Lactama are următoarea formulă structurală (3):



(3)

în care P^2 este o grupare protectoare pentru hidroxi și X_3 și X_5 sunt definiți ca mai sus și alcoxidul are formula structurală (4):



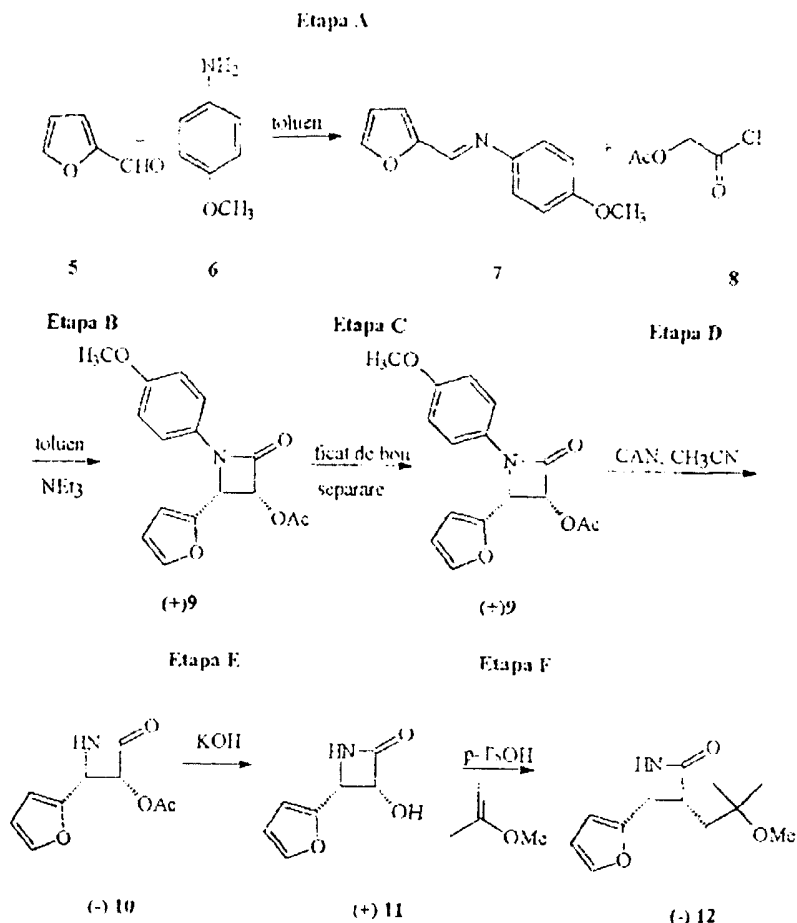
(4)

în care M este un metal sau amoniu, P_7 este o grupare protectoare hidroxi și R_{10} este definit ca mai sus.

Alcoxidul poate fi preparat din 10-deacetilbaccatin III prin formarea selectivă a carbonatului grupei hidroxi C-10 și apoi protejarea grupei hidroxi C-7 (după cum este descris complet în Holton și colab., cererea de brevet PCT Patent Application **WO 99/09021**, urmată de tratarea cu o amidă metalică. Agenții de acilare care pot fi utilizați pentru acilarea selectivă a grupei hidroxi C(10) din taxan includ dimetildicarbonat, dietildicarbonat, *di-t*-butildicarbonat, dibenzildicarbonat și alții. În timp ce acilarea grupei hidroxi C(10) din taxan se va desfășura cu o viteză adecvată pentru mulți agenți de acilare, s-a descoperit că viteza de reacție poate fi crescută prin includerea unui acid Lewis în amestecul de reacție. Acizii Lewis preferați includ clorură de zinc, clorură de staniu, triclорură de ceriu, clorură cuproasă, triclорură de lantan, triclорură de disproziu, și triclорură de yterbiu. Clorura de zinc sau triclорura de ceriu sunt preferate, în particular atunci când agentul de acilare este un dicarbonat.

Derivații de 10-deacetilbaccatin III având substituenți alternativi la C(2), C(9) și C(14) și procedeele pentru prepararea lor sunt cunoscute în domeniu. Derivații de taxan având substituenți aciloxi alții decât benzoiloxi la C(2) pot fi preparați, de exemplu, după cum este descris în Holton și colab., brevetul **US 5728725** sau Kingston și colab., brevetul **US 6002023**. Taxanii având substituenți aciloxi sau hidroxi la C(9) în locul grupei ceto pot fi preparați, de exemplu, după cum este descris în Holton și colab., brevetul **US 6011056** sau Gunawardana și colab., brevetul **5352806**. Taxanii având un substituent hidroxi *beta* la C(14) pot fi preparați din 14-hidroxi-10-deacetilbaccatin III în stare naturală.

Procedeele pentru prepararea și separarea β -lactamei ca materie primă sunt în general cunoscute în domeniu. De exemplu, β -lactama poate fi preparată după cum este descris în Hoiton, brevetul **US 5430160** și amestecurile enantiomerice rezultate de β -lactame pot fi separate printr-o hidroliză stereoselectivă folosind o lipază sau o enzimă după cum este descris, de exemplu în Patel, brevetul **US 5879929**, Patel, brevetul **US 5567614** sau un homogenat de ficat după cum este descris, de exemplu, în cererea de brevet **PCT Patent Application 00/41204**. Într-un exemplu preferat de realizare, în care β -lactama este substituită cu furil în poziția C(4), β -lactama poate fi preparată după cum este ilustrat de următoarea schemă de reacții:



în care Ac este acetil, Nek este trietilamină, CAN este nitrat ceric de amoniu, și *p*-TsOH este acid *p*-toluensulfonic. Separarea ficatului de bou poate fi realizată, de exemplu, prin combinarea amestecului enantiomeric de β -lactamă cu o suspensie de ficat de bou (preparată, de exemplu, prin adăugarea de 20 g de ficat de bou înghețat într-un amestecător și apoi adăugarea unui tampon cu pH-ul 8 pentru a aduce la un volum total de 1l).

Compușii cu formula 1 din prezenta invenție sunt utili pentru inhibarea creșterii tumorilor la mamifere incluzând ființele umane și sunt preferabil administrate sub formă de compoziții farmaceutice conținând o cantitate eficientă antitumoral dintr-un compus din prezenta invenție în combinație cu cel puțin un purtător farmaceutic sau farmacologic acceptabil. Purtătorul, cunoscut de asemenea în domeniu ca excipient, vehicul, auxiliar, adjuvant sau diluant, este orice substanță farmaceutic inertă, care conferă o consistență sau o formă potrivite compoziției, și nu diminuează eficacitatea terapeutică a compușilor antitumorali. Purtătorul este "farmaceutic sau farmacologic acceptabil" dacă nu produce o reacție adversă, alergică sau alt fel de reacție atunci când este administrat unui mamifer sau unei ființe umane, în mod adecvat.

Compozițiile farmaceutice conținând compuși antitumorali din prezenta invenție pot fi formulate în orice mod convențional. Formularea protrivită este dependentă de calea de administrare aleasă. Compozițiile din invenție pot fi formulate pentru orice cale de administrare, atât timp cât scopul urmărit este accesibil pe această cale. Căile adecvate de administrare includ, dar nu se limitează la, calea de administrare orală, parenterală (de exemplu, intravenos, intraarterial, subcutanat, rectal, intramuscular, intraorbital, intracapsular, intraspinal, intraperitoneal sau intrasternal), locală (nazal, transdermal, intraocular), intravezicală, intratecală, enterală, pulmonară, intralimfatică, intracavitală, vaginală, transuretală, intradermală, aurală, intramamară, bucală, ortolocală, intratraheală, intralezională, percutanată, endoscopică, transmucozală, subliguală și intestinală.

Purtătorii farmaceutici acceptabili pentru uzul în compozițiile din prezenta invenție sunt binecunoscuți specialiștilor în domeniu și sunt selectați pe baza unui număr de factori: compusul antitumoral particular utilizat, concentrația sa, stabilitatea și bioaccesibilitatea intenționată; boala, tulburarea sau condiția care este tratată cu compoziția; subiectul, vârsta sa, dimensiunea sau condiția generală; calea de administrare. Purtătorii potriviți sunt ușor determinați de specialiștii în domeniu (vezi, de exemplu, J. G. Nairn, în: *Remington's Pharmaceutical Science* (A. Gennaro, ed), Mack Publishing Co., Easton, Pa., (1985), pag. 1492-1517, ale căror conținuturi sunt incluse aici ca referințe.

Compozițiile sunt formulate preferabil ca tablete, pudre dispersate, pilule, capsule, gelcapsule, capiete, geluri, lipozomi, granule, soluții, suspensii, emulsii, siropuri, elixiruri, troches, drajeuri, lozenges, sau orice alte forme de dozare care pot fi administrate oral. Tehnicile și compozițiile pentru realizarea formelor de dozare orală, utile în prezenta invenție, sunt descrise în următoarele referințe: 7 *Modern Pharmaceuticals*, Capitolele 9 și 10 (Banker & Rhodes, Editori, 1979); Lieberman și colab., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1981); și Ansei, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms* 2n Edition (1976).

Compozițiile pentru administrare orală, din invenție, cuprind o cantitate eficientă antitumorală de compus din invenție într-un purtător farmaceutic acceptabil. Purtătorii potriviți pentru dozaje solide includ zahărurile, amidonurile și alte substanțe convenționale incluzând lactoza, talcul, sucroza, gelatina, carboximetilceluloza, agarul, manitolul, sorbitolul, fosfatul de calciu, carbonatul de calciu, carbonatul de sodiu, caolinul, acidul alginic, acacia, amidonul de porumb, amidonul de cartofi, zaharina de sodiu, carbonatul de magneziu, tragacantul, celuloza microcristalină, dioxidul de siliciu coloidal, croscarmeloza de sodiu, talcul, stearatul de magneziu și acidul stearic. În continuare, astfel de forme de dozare solid pot fi neacoperite sau pot fi acoperite prin tehnicile cunoscute, de exemplu, pentru a înlătura dezintegrarea și absorbția.

Compușii antitumorali din prezenta invenție sunt de asemenea preferabil formulați pentru administrare parenterală, de exemplu, formulați pentru injecții pe cale intravenoasă, intrearterială, subcutanată, rectală, intramusculară, intraorbitală, intracapsulară, intraspinală, intraperitoneală, sau intrasternală. Compozițiile din invenție pentru administrare parenterală conțin o cantitate antitumorală eficientă dintr-un compus antitumoral într-un purtător farmaceutic acceptabil. Formele de dozare potrivite pentru administrare parenterală includ soluții, suspensii, dispersii, emulsii sau orice forme de dozare care pot fi administrate parenteral. Tehnicile și compozițiile pentru realizarea dozărilor parenterale sunt cunoscute în domeniu.

Purtătorii potriviți folosiți în formularea formelor de dozare lichidă pentru administrare orală sau parenterală includ solvenți neapoși, polari farmaceutic acceptabili precum uleiuri, alcooli, amide, esteri, eteri, cetone, hidrocarburi și amestecurile lor, ca și apă, soluții saline, soluții de dextroză (de exemplu, DW5), soluții de electroliți sau orice alte lichide apoase, farmaceutic acceptabile.

Solvenții potriviți neapoși, farmaceutic acceptabili polari includ dar nu se limitează la, alcoolii (de exemplu, α -glicerol, β -glicerol, 1,3-butilenglicol, alcoolii alifatici sau aromatici având 2-30 atomi de carbon precum metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, *t*-butanol, hexanol, octanol, hidrat de amilen, alcool benzilic, glicerina (glicerol), glicol, hexilen glicol, tetrahidrofurfuril alcool, alcool laurilic, alcool cetilic, sau alcool stearilic, esteri ai acizilor grași sau alcoolii grași, precum polialchilen glicoli (de exemplu, polipropilen glicol, polietilen glicol), sorbitan, sucroză și colesterol); amide (de exemplu, dimetilacetamidă (DMA), benzoat de benzil DMA, dimetilformamida, N-(*p*-hidroxietil)-lactamida, N,N-dimetilacetamidă-amide, 2-pirolidinona, 1-metil-2-pirolidinona, sau polivinilpirolidona); esteri (de exemplu, 1-metil-2-pirolidinona, 2-pirolidinona, acetat esteri precum monoacetina, diacetina, și triacetina, esterii alifatici sau aromatici precum caprilatul sau octanoatul de etil, alchil oleatul, benzil benzoatul, acetatul de benzil, dimetilsulfoxidul (DMSO), esteri ai glicerinei precum mono, di, sau trigliceril citrați sau tartrați, etil benzoați, etilacetați, etil carbonați, etil lactați, etil oleați, esteri ai acizilor grași ai sorbitanului, acizi grași derivați de la esteri PEG, gliceril monostearat, esteri gliceride precum mono, di, sau tri-gliceride, esteri de acizi grași precum izopropil miristat, derivați de acizi grași de la esteri PEG precum PEG-hidroxiolat și PEG-hidroxi-stearat, N-metil pirolidonă, pluronic 60, polioxietilen sorbitol oleic poliesteri precum poli(etoxilat)₃₀₋₆₀ sorbitol poli(oleat)₂₋₄, poli(oxietilen)₁₅₋₂₀ monooleat, poli(oxietilen)₁₅₋₂₀ mono 12-hidroxistearat, și poli(oxietilen)₁₅₋₂₀ mono ricinoleat, polioxietilen sorbitan esteri precum polioxietilen sorbitan monooleat, polioxietilen-sorbitan monopaimitat, polioxietilen-sorbitan monolaurat, polioxietilen-sorbitan monostearat, și Polysorbate® 20, 40, 60 sau 80 de la ICI Americas, Wilmington, DE, polivinilpirolidonă, alchilenoxi esteri ai acizilor grași modificați precum uleiul de castor polioxil 40 hidrogenat și uleiurile de castor polioxietilate (de exemplu, soluție Cremophor®EI sau soluție Cremophor®RH 40), esteri ai acizilor grași zaharide (adică produșii de condensare a monozaharidelor (de exemplu, pentoze precum riboza, ribuloza, arabinoza, xiloza, lixoză și xiluloza, hexoze precum glucoza, fructoza, galactoza, manoza și sorboza, trioze, tetroze, heptoze și octoze), dizaharide (de exemplu, sucroza, maltoza, lactoza și trehaloza) sau oligozaharide sau amestecuri ale lor cu un acid (acizi) gras(și) C₄-C₂₂ (de exemplu, acizi grași saturați precum acidul caprilic, acidul capric, acidul lauric, acidul miristic, acidul palmitic și acidul stearic, și acizi grași nesaturați precum acidul palmitoleic, acidul oleic, acidul elaidic, acidul erucic și acidul linoleic), sau esteri steroidici); alchil, aril, sau eteri ciclici având 2-30 de atomi de carbon (de exemplu, dietil eter, tetrahidrofuran, dimetil izosorbură, dietilen glicol monoetil eter); glicofuroi (tetrahidrofurfuril alcool polietilen glicol eter); cetone având 3-30 atomi de carbon (de exemplu, acetonă, metil etil cetona, metil izobutil cetona); hidrocarburi alifactice, cicloalifactice sau aromatice având 4-30 de atomi de carbon (de exemplu, benzen, ciclohexan, diclorometan, dioxolani, hexan, *n*-decan, *n*-dodecan, *n*-hexan, sulfoian, tetrametilensulfonă, tetrametilensulfoxid, toluen, dimetilsulfoxid (DMSO), sau tetrametilensulfoxid); uleiuri minerale, vegetale, animale, esențiale sau sintetice (de exemplu, uleiuri minerale precum cele bazate pe hidrocarburi alifactice sau de ceruri, hidrocarburi aromatice, hidrocarburi în amestec alifactice sau aromatice, și ulei de parafină rafinat, uleiuri vegetale precum de in, tung, șofran, soia, castor, bumbac, arahide, cocos, palmier, măsline, porumb, germeni de porumb, susan, piersică sau alune și gliceride precum mono-, di sau trigliceride, uleiuri animale precum cele de pește, marine, spermă, ficat de cod, haliver, squalene, squalane și uleiul de ficat de rechin, uleiuri oleice, ulei de castor polioxietilat); alchil sau aril halogenuri având 1-30 de atomi de carbon și opțional mai mult decât un substituent halogen; clorură de metilen; monoetanolamină; benzină petrdleum; trolamină; acizi grași omega-3 polinesaturați (de exemplu, acid *alfa*-linolenic, acid eicosapentaenoic, acid docosapentaenoic sau docozahexaenoic); ester poliglicolic al acidului 12hidroxistearic și polietilen glicolului (Solutol® HS-15, de la BASF, Ludwigshafen, Germany); polioxietilen glicerol; laurat de sodiu; oleat de sodiu; sau monooleat de sorbitan.

Alți solvenți farmaceutic acceptabili pentru uzul în invenție sunt binecunoscuți specialiștilor în domeniu și sunt identificați în *The Chemotherapy Source Book* (Williams & Wilkens Publishing), *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (American Pharmaceutical Association, Washington, D. C, și The Pharmaceutical Society of Great Britain, Londra, Anglia, 1968), *Modern Pharmaceutics*. (G. Banker et al., eds., 3d ed.,)(Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1995), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, (Goodman&Gilman, McGraw Hill Publishing), *Pharmaceutical Dosage Forms*, (H. Lieberman et al., eds.,) (Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1980), *Remington's Pharmaceutical Sciences* (A. Gennaro, ed., 19th ed)(Mack Publishing, Easton, PA, 1995), *The United States Pharmacopeia 24. The National Formulary 19*, (National Publishing, Philadelphia, PA, 2000), A. J. Spiegel et al., *Use of Nonaqueous Solvents in Parenteral Products*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 52, No. 10, pag. 917-927 (1963).

Solvenții preferați îi includ pe aceia cunoscuți că stabilizează compușii antitumorali, precum uleiurile bogate în trigliceride, de exemplu, uleiul de șofran, uleiul de soia sau amestecurile lor, și esterii acizilor grași alchilenoxi modificați precum uleiul de castor hidrogenat polioxil 40 și uleiurile de castor polietoxilate (de exemplu, soluție de Cremophor® EL sau soluție de Cremophor® RH 40). Trigliceridele comercial accesibile includ uleiul de soia emulsificat Intralipid® (Kabi-Pharmacia Inc., Stockholm, Sweden), emulsie Nutralipid® (McGaw, Irvine, California), emulsie 20% Liposyn® II (o soluție emulsificată de grăsime 20% conținând 100 mg de ulei de șofran, 100 mg de ulei de soia, 12 mg ouă fosfatide, și 25 mg glicerina pe ml de soluție; Abbott Laboratories, Chicago, Illinois), emulsie 2% Liposyn® (o soluție emulsificată de grăsime 2% conținând 100 mg de ulei de rapiță, 100 mg de ulei de soia, 12 mg fosfatide din ouă, și 25 mg glicerina pe ml de soluție; Abbott Laboratories, Chicago, Illinois), derivați naturali sau sintetici conținând grupa docosahexaenol la nivele între 25% și 100% în greutate față de conținutul total de acizi grași (Dhasco® (de la Martek Biosciences Corp., Columbia, MD), DHA Maguro® (de la Daito Enterprises, Los Angeles, CA), Soyacai®, și Travemulsion®. Etanolul este un solvent preferat pentru utilizarea la dizolvarea compusului antitumoral pentru a forma soluții, emulsii, și altele similare.

Componenții adiționali minori pot fi incluși în compozițiile din invenție pentru o varietate de scopuri binecunoscute în industria farmaceutică. Acești componenți vor prezenta în cea mai mare parte proprietățile care întăresc retenția compusului antitumoral pe situl administrării, protejează stabilitatea compoziției, controlul pH-ului, facilitatea folosirii compusului antitumoral din formulele farmaceutice și altele. Preferabil, fiecare din acești componenți este prezent individual în mai puțin de în jur de 15% în greutate din compoziția totală, de preferință mai puțin de în jur de 5% și, de preferință, mai puțin de în jur de 0,5% în greutate din compoziția totală. Unele componente, precum materialele de umplere sau diluanții, pot constitui până la 90% în greutate din compoziția totală, după cum este binecunoscut în domeniul formulărilor. Astfel de aditivi includ agenții crioprotectori pentru prevenirea reprecipitării taxanului, agenții tensioactivi, de umectare sau emulsifiere (de exemplu, lecitina, polisorbati-80, Tween®, pluronic 60, polioxietilen stearat), prezervative (de exemplu, etil-p-hidroxibenzoat), prezervative microbiene (de exemplu, alcool benzilic, fenol, m-crezol, clorobutanol, acid sorbic, timerosal și paraben), agenți pentru ajustarea pH-ului sau agenți de tamponare (de exemplu, acizi, baze, acetat de sodiu, monolaurat de sorbitan), agenți pentru ajustarea osmolarității (de exemplu, glicerina), agenți de îngroșare (de exemplu, monostearat de aluminiu, acid stearic, alcool cetilic, stearil alcool, gumă guar, metil celuloză, hidroxipropilceluloză, tristearină, esterii cetil ceroși, polietilen glicol), coloranți, adjuvanți de curgere, siliconi nevolatili (de exemplu, ciclometicon), argile (de exemplu, bentonita), aditivi, agenți de volum, aromatizanți, îndulcitori, adsorbanți, agenți de umplere (de exemplu,

zaharuri precum lactoza, sucroza, manitolul, sau sorbitolul, celuloza sau fosfatul de calciu), diluanți (de exemplu, apa, soluții saline, soluții de electroliți), agenți de legare (de exemplu, amidonuri precum amidonul de porumb, amidonul de grâu, amidonul de orez sau amidonul de cartofi, gelatina, guma tragacanth, metil celuloza, hidroxipropil metilceluloza, carboximetil celuloza de sodiu, polivinilpirolidona, zahararuri, polimeri, acacia), agenți de dezintegrare (de exemplu, amidonuri precum amidonul de porumb, amidonul de grâu, amidonul de orez, amidonul de cartofi, sau carboximetil amidonul, polivinil pirolidona legată în cruce, agarul, acidul alginic sau o sare a lui precum alginatul de sodiu, croscarmeloza de sodiu sau ceosporidona), agenții de lubrifiere (de exemplu, silicagelul, acidul stearic sau sărurile lui precum stearatul de magneziu, sau polietilen glicolul) agenți de acoperire (de exemplu, soluțiile de zahăr concentrate incluzând gumă arabică, talc, polivinil pirolidona, carbopol gel, polietilen glicol, sau dioxid de titan) și antioxidanți (de exemplu, metabisulfid de sodiu, sulfid de sodiu, dextroză, fenoli și tiofenoli).

Într-un exemplu preferat de realizare, o compoziție farmaceutică din invenție conține cel puțin un solvent farmaceutic acceptabil și un compus antitumoral având o solubilitate în etanol de cel puțin în jur de 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700 sau 800 mg/ml. Fără să fie legat de o anumită teorie, se crede că solubilitatea în etanol a compușilor antitumoralii poate fi direct legată de eficacitatea sa. Compusul antitumoral poate de asemenea să fie capabil de a fi cristalizat dintr-o soluție. Cu alte cuvinte, un compus antitumoral cristalin, precum compusul 1393, poate fi dizolvat într-un solvent pentru a forma o soluție și apoi recristalizat la evaporarea solventului fără formarea unui compus antitumoral amorf. Se preferă de asemenea ca compusul antitumoral să aibă o valoare ID_{50} (adică, concentrația medicamentului care produce 50% din inhibarea formării coloniilor) de cel puțin 4, 5, 6, 7, 8, 9, sau 10 ori mai puțin decât paclitaxei atunci când a fost măsurat conform setului de protocol din exemplele de lucru.

Forma de dozare pentru administrarea pe aceste căi poate fi continuă sau intermitentă, depinzând, de exemplu, de condițiile fiziologice ale pacientului, de scopul administrării terapeutic sau profilactic, și de alți factori cunoscuți și evidenți pentru specialiștii și practicienii în domeniu.

Dozarea și regimurile de administrare a compozițiilor farmaceutice din invenție pot fi repede determinate de cei cu experiență obișnuită în tratarea cancerului. Se înțelege că dozarea compușilor antitumoralii va depinde de vârstă, sex, sănătate, și greutatea recipientului, tipul de tratament concurent, dacă există, frecvența de tratare și natura efectului dorit. Pentru orice mod de administrare, cantitatea de fapt de compus antitumoral eliberată, ca și orarul de dozare necesar atingerii avantajelor efectelor descrise aici, va depinde de asemenea, parțial de astfel de factori ca bioaccesibilitatea compusului antitumoral, afecțiunea tratată, doza terapeutică dorită, și alți factori evidenți pentru specialiștii în domeniu. Doza administrată unui animal, în particular unui om, în contextul invenției prezente ar fi suficientă pentru a obține răspunsul terapeutic la animal într-o perioadă rezonabilă de timp. Preferabil, o cantitate efectivă de compus antitumoral, atunci când este administrat oral sau pe altă cale, este orice cantitate care ar conduce la un răspuns terapeutic dorit atunci când este administrată pe această cale. Preferabil, compozițiile pentru administrarea orală sunt preparate în așa fel, încât o singură doză în mai multe preparări orale să conțină cel puțin 20 mg de compus antitumoral pe m^2 de suprafață de corp a pacientului, sau cel puțin 50, 100, 150, 200, 300, 400, sau 500 mg de compus antitumoral pe m^2 de suprafață de corp de pacient, în care media de suprafață de corp pentru om este $1,8 m^2$. Preferabil, o singură doză de compoziție pentru administrarea orală conține de la în jur de 20 până la în jur de 600 mg de compus antitumoral pe m^2 de suprafață de corp de pacient, de preferință de la în jur de 25

până la în jur de 400 mg/m², chiar de preferință, de la în jur de 40 la în jur de 300 mg/m², și
 chiar, de preferință, de la în jur de 50 până la în jur de 200 mg/m². Preferabil, compozițiile
 pentru administrarea parenterală sunt preparate într-un astfel de mod, încât o singură doză
 conține cel puțin 20 mg de compus antitumoral pe m² de suprafață de corp pacient, sau cel
 puțin 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400 sau 500 mg de compus antitumoral pe m² de suprafață
 de corp pacient. Preferabil, o singură doză într-una sau mai multe preparări conține de la în
 jur de 20 la în jur de 500 mg de compus antitumoral pe m² de suprafață de corp pacient, de
 preferință de la în jur de 40 până la în jur de 400 mg/m² și chiar de preferință, de la în jur de
 60 la în jur de 350 mg/m². Totuși, dozarea poate varia în funcție de programul de dozare care
 poate fi ajustat după cum este necesar să se obțină efectul terapeutic dorit. Ar trebui să se
 sublinieze că intervalele de doze efective prezentate aici nu au intenția de a limita invenția
 și reprezintă intervale de dozare preferate. Cele mai bune dozări vor fi măsurate față de
 subiecții individuali, după cum se înțelege, și sunt determinabile de specialiștii în domeniu
 fără experimentare.

Concentrația compusului antitumoral într-o compoziție farmaceutică lichidă este,
 preferabil, între în jur de 0,01 mg și în jur de 10 mg pe ml de compoziție, de preferință între
 în jur de 0,1 mg și în jur de 7 mg pe ml, de preferință chiar între în jur de 0,5 mg și în jur de
 5 mg pe ml, și de preferință între în jur de 1,5 mg și în jur de 4 mg pe ml. Concentrații relativ
 scăzute sunt în general preferate deoarece compusul antitumoral este cel mai solubil în
 soluție la concentrații scăzute. Concentrația de compus antitumoral într-o compoziție farma-
 ceutică solidă pentru administrare orală este, preferabil, între 5% în greutate și în jur de 50%
 în greutate, bazat pe greutatea totală a compoziției, de preferință între în jur de 8% în
 greutate și în jur de 40% în greutate, și de preferință, între în jur de 10% în greutate și în jur
 de 30% în greutate.

Într-un exemplu de realizare, soluțiile pentru administrarea orală sunt preparate prin
 dizolvarea unui compus antitumoral în orice solvent farmaceutic acceptabil, capabil să
 dizolve compusul (de exemplu, etanol sau clorură de metilen) pentru a forma o soluție. Un
 volum potrivit de purtător care este o soluție, precum soluția Cremophor® EL, este adăugat
 în soluție sub agitare pentru a forma o soluție farmaceutic acceptabilă pentru administrare
 orală pentru pacient. Dacă se dorește, astfel de soluții pot fi formulate pentru a conține o
 cantitate minimă de, sau să fie libere de, etanol, care este cunoscut în domeniu că provoacă
 efecte fizilogice adverse atunci când este administrat în anumite concentrații în formulări
 orale.

Într-un alt exemplu de realizare, pudrele sau tabletele pentru administrare orală sunt
 preparate prin dizolvarea unui compus antitumoral în orice solvent farmaceutic acceptabil
 capabil să dizolve compusul (de exemplu, etanol sau clorură de metilen) pentru a forma o
 soluție. Solventul poate opțional să fie capabil de evaporare atunci când este uscat la vid.
 Un purtător adițional poate să fie adăugat în soluție înainte de uscare, precum o soluție de
 Cremophor® EL. Soluția rezultată este uscată la vid pentru a forma un solid sticlos. Solidul
 sticlos este apoi amestecat cu un agent de legare pentru a forma o pudră. Pudra poate fi
 amestecată cu agenți de umplere sau alți agenți convenționali de tabletare și folosită pentru
 a forma o tabletă pentru administrare orală unui pacient. Pudra poate de asemenea să fie
 adăugată în orice purtător lichid.

Definiții

Termenii "hidrocarbură" și "hidrocarbii" utilizați ca în cuprinsul invenției descriu com-
 pușii organici sau radicalii constând exclusiv din elementele carbon și hidrogen. Aceste por-
 țiuni includ alchil, alchenil, alchinil și porțiuni aril. Aceste porțiuni includ de asemenea porțiuni
 alchil, alchenil, alchinil și aril substituie cu alte grupe de hidrocarbură alifatică sau ciclice,
 precum alaril, alchenaril și alchinaril. Dacă nu se indică altfel, aceste porțiuni conțin preferabil
 1 până la 20 de atomi de carbon.

Porțiunile "hidrocarbil substituit" descrise aici sunt porțiuni hidrocarbil cu cel puțin un atom altul decât carbon, incluzând porțiunile în care catena de atomi de carbon este substituită cu un heteroatom precum azotul, oxigenul, siliciul, fosforul, borul, sulfură sau un atom de halogen. Acești substituenți includ halogen, heterociclo, alcoxi, alchenoxi, alchinoxii, ariloxi, hidroxi, hidroxi protejat, ceto, acil, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, tiol, cetali, acetali, esteri și eteri.

Dacă nu se indică altfel, grupările alchil descrise aici sunt preferabil alchili inferior conținând de la unul la opt atomi de carbon în catena principală și până la 20 de atomi de carbon. Ele pot fi catene liniare sau ramificate sau ciclice și includ metil, etil, propil, izopropil, butil, hexil și altele.

Dacă nu se indică altfel, grupările alchenil descrise aici sunt preferabil alchenil inferior conținând de la doi până la opt atomi de carbon în catena principală și până la 20 de atomi de carbon. Ele pot fi catene liniare sau ramificate sau ciclice și includ etenil, propenil, izopropenil, butenil, hexenil și altele.

Dacă nu se indică altfel, grupările alchinil descrise aici sunt, preferabil, alchinil inferior conținând de la doi până la opt atomi de carbon în catena principală și până la 20 de atomi de carbon. Ele pot fi catene liniare sau ramificate și includ etinil, propinil, butinil, izobutinil, hexinil și altele.

Termenii "aril" sau "ar" utilizați ca aici sau ca parte a altui grup desemnează grupe homociclice substituite opțional, preferabil grupe monociclice sau biciclice conținând de la 6 la 12 atomi de carbon în porțiunea ciclică, precum fenil, bifenil, naftil, fenil substituit sau naftil substituit. Fenilul și fenilul substituit sunt arili preferați.

Termenii "halogen" sau "halo" utilizați ca aici singuri sau ca parte a unei alte grupe se referă la clor, brom, fluor, și iod.

Termenii "heterociclo" sau "heterociclic" utilizați ca aici singuri sau ca parte a unei alte grupe desemnează grupe aromatice sau nearomatice, monociclice sau biciclice, complet saturate sau nesaturate, opționale substituite având cel puțin un heteroatom în cel puțin un ciclu, și de preferință 5 sau 6 atomi în fiecare inel. Grupa heterociclo are preferabil 1 sau 2 atomi de oxigen, 1 sau 2 atomi de sulf, și/sau 1 sau 4 atomi de azot în inel, și poate fi legată de molecula care rămâne printr-un atom de carbon sau un heteroatom. De exemplu, heterociclo includ heteroatomi precum furil, tienil, piridil, oxazolil, pirolil, indolil, chinolinil, sau izochinolinil și altele. De exemplu, substituenții includ una sau mai multe din următoarele grupe: hidrocarbil, hidrocarbil substituit, ceto, hidroxi, hidroxi protejat, acil, aciloxi, alcoxi, alchenoxi, alchinoxii, ariloxi, halogen, amido, amino, nitro, ciano, tiol, cetali, acetali, esteri și eteri.

Termenul "heteroaromatic" utilizat ca aici singur sau ca parte a unei alte grupe desemnează grupe aromatice opțional substituite, având cel puțin un heteroatom în cel puțin un inel, și preferabil 5 sau 6 atomi în fiecare inel. Grupa heteroaromatică are preferabil 1 sau 2 atomi de oxigen, 1 sau 2 atomi de sulf, și/sau 1 până la 4 atomi de azot în inel, și poate fi legată de partea rămasă a moleculei printr-un atom de carbon sau un heteroatom. De exemplu, heteroaromaticele includ furil, tienil, piridil, oxazolil, pirolil, indolil, chinolinil sau izochinolinil și alții. De exemplu, substituenții includ una sau mai multe dintre următoarele grupe: hidrocarbil, hidrocarbil substituit, ceto, hidroxi, hidroxi protejat, acil, aciloxi, alcoxi, alchenoxi, alchinoxii, ariloxi, halogen, amido, amino, nitro, ciano, tiol, cetali, acetali, esteri și eteri.

Termenul "acil", utilizat ca aici, singur sau ca parte a unei alte grupe, desemnează porțiunea formată din grupa hidroxil de la grupa -COOH a unui acid organic carboxilic, de exemplu, RC(O)-, în care R este R¹, R¹O-, R¹R²N-, sau R¹S-, R¹ este hidrocarbil, hidrocarbil heterosubstituit sau heterociclo și R² este hidrogen, hidrocarbil sau hidrocarbil substituit.

Termenul "aciloxi", utilizat ca aici singur sau ca parte a unei grupe, desemnează o grupare acil după cum a fost descrisă mai sus, legată printr-o legătură de oxigen (-O-), de exemplu, RC(O)O- în care R este definit ca mai sus legat de termenul "acil".

Numai dacă nu se indică altfel, porțiunile alcocarboniloxi descrise aici constau în hidrocarburi inferioare sau hidrocarburi substituie sau porțiuni de hidrocarburi substituie.

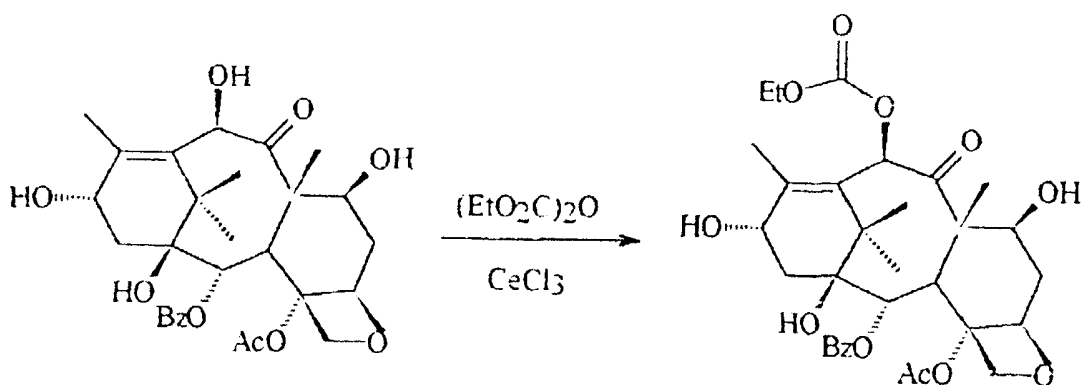
Numai dacă nu se indică altfel, porțiunile carbamiloxi descrise aici sunt derivați ai acidului carbamic în care unul sau mai mulți hidrogeni din amină sunt opțional înlocuiți de un hidrocarbil, hidrocarbil substituit sau o porțiune heterociclo.

Termenul "grupare protectoare a grupării hidroxil" și "grupare protectoare a grupării hidroxil" utilizată ca în invenție desemnează o grupare capabilă de protejarea unui hidroxil liber ("hidroxil protejat") care, după reacția pentru care protecția a fost utilizată, poate fi înlocuit fără a deranja partea rămasă a moleculei. Pot fi găsite o varietate de grupe protectoare pentru grupa hidroxil și sintezele lor în *"Protective Groups in Organic Synthesis"* de T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981, sau Fieser & Fieser. De exemplu, grupările protectoare pentru hidroxil includ metoximetil, 1-etoxietil, benziloximetil, (*beta*-trimetilsilil-etoxi)metil, tetrahidropirani, 2,2,2-tricloroetoxicarbonil, *t*-butil(difenil)silil, triacilsilil, tricloro-metoxicarbonil și 2,2,2-tricloroetoximetil.

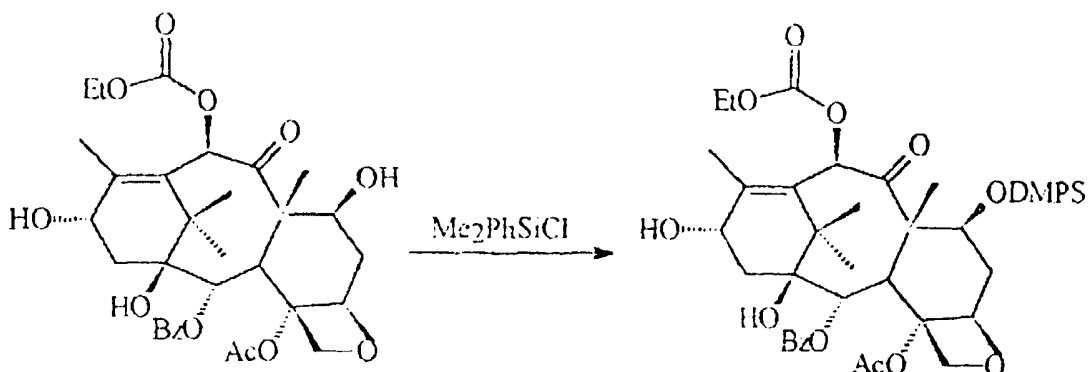
Utilizat ca în invenție, "Ac" înseamnă acetil; "Bz" înseamnă benzoil; "Et" înseamnă etil; "Me" înseamnă metil; "Ph" înseamnă fenil; "iPr" înseamnă izopropil; "tBu" și "t-Bu" înseamnă *terț*-butil; "R" înseamnă alchil inferior numai dacă nu se indică altfel; "py" înseamnă piridină sau piridil; "TES" înseamnă trietilsilil; "TMS" înseamnă trimetilsilil; "LAH" înseamnă hidrogen de litiu și aluminiu; "10-DAB" înseamnă 10-dezacetilbaccatin III; "grupare amino protectoare" include, dar nu se limitează la, carbamați, de exemplu, 2,2,2-tricloroetilcarbamit sau *terț*butilcarbamit; "hidroxil protejat" înseamnă -OP în care P este o grupare hidroxil protectoare; "tBuOCO" și "BOC" înseamnă *terț*-butoxicarbonil; "tAmOCO" înseamnă *terț*-amiloxicarbonil; "PhCO" înseamnă fenilcarbonil; "2-FuCO" înseamnă 2-furilcarbonil; "2-ThCO" înseamnă 2-tienilcarbonil; "2-PyCO" înseamnă 2-piridilcarbonil; "3-PyCO" înseamnă 3-piridilcarbonil; "4-PyCO" înseamnă 4-piridilcarbonil; "C₄H₇CO" înseamnă butenilcarbonil; "t-C₃H₅CO" înseamnă *trans*-propenilcarbonil; "EtOCO" înseamnă etoxicarbonil; "ibueCO" înseamnă izobutenilcarbonil; "iBuCO" înseamnă izobutilcarbonil; "iBuOCO" înseamnă izobutoxicarbonil; "iPrOCO" înseamnă izopropiloxicarbonil; "nPrOCO" înseamnă *n*-propiloxicarbonil; "nPrCO" înseamnă *n*-propilcarbonil; "ibue" înseamnă izobutenil; "THF" înseamnă tetrahidrofuran; "DMAP" înseamnă 4-dimetilamino piridină; "LHMDS" înseamnă hexametildisilazanură de litiu.

Următoarele exemple ilustrează invenția.

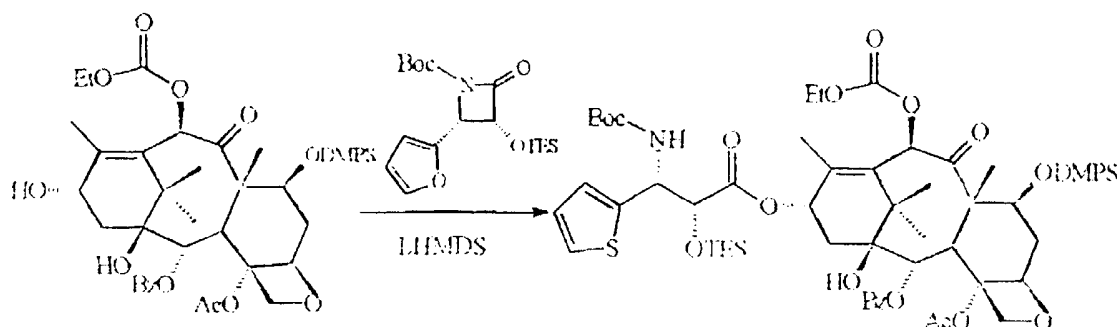
Exemplul 1



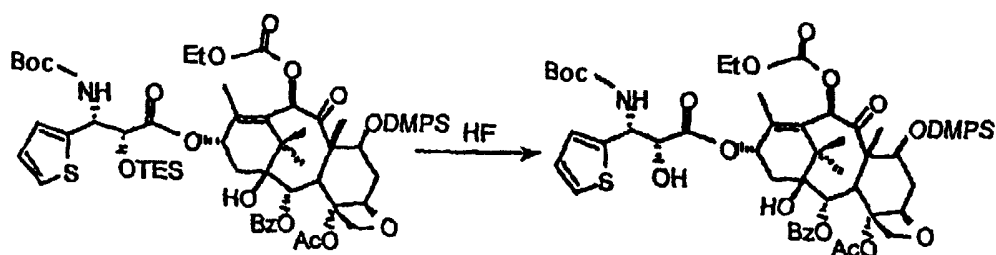
10-etoxycarbonil-10-deacetil baccatin III. Într-un amestec de 0,941 g (1,73 mmoli) de 10-deacetil baccatin III și 0,043 g (0,17 mmoli) de CeCl_3 în 40 ml de THF la 35°C au fost adăugați 0,64 ml (4,33 mmoli) de dietil pirocarbonat. După 3 h, amestecul de reacție a fost diluat cu 300 ml EtOAc, apoi spălat de trei ori cu 50 ml de soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și saramură. Extractul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 și concentrat la vid. Solidul brut a fost purificat pe coloană cromatografică flash pe silicagel, folosind EtOAc/hexan 40% ca eluent, conducând la 0,960 g (90%) de 10-etoxycarbonil-10-deacetil baccatin III sub formă de solid.



7-dimetilfenilsilil-10-etoxycarbonil-10-deacetil baccatin III. Într-o soluție de 1,03 g (1,65 mmoli) de 10-etoxycarbonil-10-deacetil baccatin III în 30 ml de THF la -10°C sub atmosferă de azot au fost adăugați, în picături, 0,668 ml (4,00 mmoli) de clorodimetilfenilsilan și 3,48 ml (30,64 moli) de piridină. După 90 min amestecul a fost diluat cu 300 ml de amestec 1:1 de etil acetat și hexan. Amestecul a fost spălat cu 30 ml de soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras cu 50 ml de amestec 1:1 de acetat de etil și hexan, și extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 , și concentrate la vid. Solidul brut a fost purificat pe coloană cromatografică flash pe silicagel folosind ca eluent 30% EtOAc/hexan conducând la 1,16 g (94%) de 7-dimetilfenilsilil-10-etoxycarbonil-10-deacetil baccatin III sub formă de solid. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): d 8,09 (dm, $J=7,64$ Hz, 3H, benzoat, o), 7,59 (tt, $J=7,54$, 1,43 Hz, 1H, benzoat, p), 7,57 (m, 3H, fenil, o), 7,46 (t, $J=7,54$ Hz, 3H, benzoat, m), 7,37-7,33 (m, 3H, fenil, m, p), 6,31 (s, 1H, H10), 5,63 (d, $J=7,05$ Hz, 1H, H3), 4,87-4,80 (m, 3H, H5 și H13), 4,44 (dd, $J=6,84$, 10,37 Hz, 1H, H7), 4,37 (d, $J=8,37$ Hz, 1H, H30a), 4,16 (qm, $J=7,00$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_3$), 4,13 (d, $J=8,37$ Hz, 1H, H30b), 3,83 (d, $J=7,05$ Hz, 1H, H3), 3,34 (ddd, $J=6,84$, 9,63, 14,66 Hz, 1H, H6a), 3,36 (d, $J=7,65$ Hz, 3H, H14a,b), 3,35 (s, 3H, Ac4), 3,03 (s, 3H, Me18), 1,98 (d, $J=5,39$, 1H, C13OH), 1,77 (ddd, $J=3,13$, 10,37, 14,66 Hz, 1H, H6b), 1,73 (s, 1H, Me19), 1,59 (s, 1H, C10H), 1,33 (t, $J=7,00$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}$), 1,19 (s, 3H, Me17), 1,07 (s, 3H, Me16), 0,45 (s, 3H, $\text{PhMe}_2\text{Si-}$), 0,35 (s, 3H, $\text{PhMe}_2\text{Si-}$).



7-dimetilfenilsilil-3'-O-trietilsilil-3'-desfenil-3'-(3-tienil)-10-etoxycarbonil-10-deacetil taxoter. Într-o soluție de 0,409 (0,544 mmoli) de 7-dimetilfenilsilil-10-etoxycarbonil-10-deacetil baccatin III în 5,5 ml de THF la -45°C sub atmosferă de azot au fost adăugați 0,681 ml (0,681 mmoli) de soluție 1M de LHMDS în THF. După 1 h, a fost adăugată o soluție de 0,317 g (0,818 mmoli) de *cis*-N-benzoil-3-trietilsililoxi-4-(3-tienil)azetidină-3-onă în 3 ml de THF. Amestecul a fost încălzit la 0°C și după 3 h, au fost adăugați 10 ml de soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și amestecul a fost extras de trei ori cu câte 50 ml de etil acetat. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, și concentrate la vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie flash pe coloană pe silicagel folosind 40% EtOAc/hexan ca eluent, conducând la 0,574 g (93%) de 7-dimetilfenilsilil-3'-O-trietilsilil-3'-desfenil-3'-(3-tienil)-10-etoxycarbonil-10-deacetil taxoter sub formă de solid.



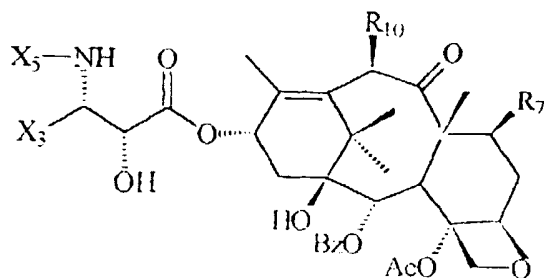
3'-desfenil-3'-(3-tienil)-10-etoxycarbonil-10-deacetil taxoter. Într-o soluție de 0,537 g (0,464 mmoli) de 7-dimetilfenilsilil-3'-O-trietilsilil-3'-desfenil-3'-(3-tienil)-10-etoxycarbonil-10-deacetil taxoter în 3 ml de CH₃CN și 3 ml de piridină la 0°C au fost adăugați 0,5 ml de soluție de HF 30% în H₂O. După 3 h au fost adăugați 30 ml de soluție saturată apoasă de bicarbonat de sodiu și amestecul a fost extras de trei ori cu 50 ml de etil acetat. Extractele organice au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate la vid. Produsul brut a fost purificat pe coloană cromatografică flash pe silicagel folosind 70% EtOAc/hexan ca eluent conducând la 0,411 g (100%) de 3'-desfenil-3'-(3-tienil)-10-etoxycarbonil-10-deacetil taxoter sub formă de solid. P. t. 160-161 °C; [α]_D²⁵ = - 59,1 (c 1,0 în CH₂Cl₂); Analitic calculat pentru C₄₄H₅₅NO₁₆S: C, 59,65; H, 6,36; Găsit: C, 59,39; H, 6,34.

Date ¹H-RMN(500 MHz, CDCl₃) pentru 3'-desfenil-3'-(3-tienil)-10-etoxycarbonil-10-deacetil taxoter

Proton	D (ppm)	Formă	J(Hz)
10H	1,68	s	
2	5,68	d	H3(7,0)
3	3,80	d	H3 (7,0)
4Ac	2,38	s	
5	4,95	dd	H6b (3,0), H6b (9,8)
6a	2,56	ddd	H7 (6,6), H5 (9,8), H6b (14,65)
6b	1,89	ddd	H5(2,0), H7(10,9), H6a (14,65)
7	4,40	ddd	C7OH (4,2), H6a (6,6), H6b (10,9)

Proton	D (ppm)	Formă	J(Hz)
7OH	2,50	d	H7 (4,2)
10	6,12	s	
13	6,25	t	H14a(9,1), H14b(9,1)
14a	2,35	dd	H13(9,1), H14b(14,2)
14b	2,34	dd	H13 (9,1), H14a (14,2)
16Me	1,17	s	
17Me	1,26	s	
18Me	1,90	s	
19Me	1,70	s	
20a	4,31	d	H20b (8,6)
20b	4,19	d	H20a (8,6)
2'	4,64	dd	C2'OH (5,5), H3' (2,0)
2'OH	3,38	d	H3' (5,5)
3'	5,51	dlat	NH (9,5)
NH	5,28	d	H3' (9,5)
3'(2-tienil),H3"	7,29	dd	3'(2-tienil),H5"(1,1), 3'(2-tienil),H3"(5,1)
3'(2-tienil),H4"	7,03	dd	3'(2-tienil),H5"(3,6), 3'(2-tienil),H3"(5,1)
3'(2-tienil),H5"	7,09	d	3'(2-tienil),H4"(3,6)
Boc	1,34	s	
benzoat, m	7,51	t	benzoat, o(7,8), benzoat, p(7,8)
benzoat, o	8,12	d	benzoat, m(7,8)
benzoat, p	7,61	t	benzoat, m(7,8)
CH ₃ CH ₂ OCO	1,37	t	CH ₃ CH ₂ OCO(7,1)
CH ₃ CH ₂ OCO	4,38	m	

Exemplul 2. Aceste moduri de lucru descrise în exemplul 1 au fost repetate, dar alte β -lactame protejate adecvat au fost înlocuite cu β -lactama din exemplul 1, pentru a prepara seria de compuși având formula structurală (13) și combinațiile de substituenți identificate în tabelul următor.



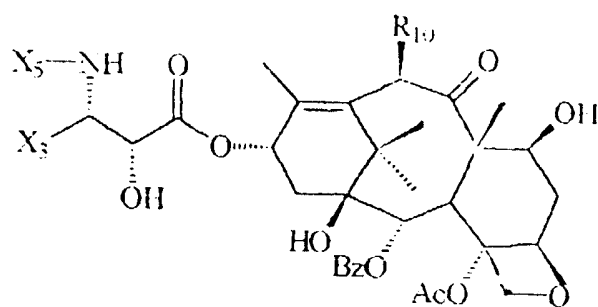
(13)

RO 121269 B1

Compus	X ₅	X ₃	R ₁₀	
1755	tBuOCO-	2-tienil	EtOCOO-	1
1767	tBuOCO-		EtOCOO-	3
1781	tBuOCO-		EtOCOO-	
1799	tBuOCO-	2-piridil	EtOCOO-	5
1808	tBuOCO-	3-piridil	EtOCOO-	
1811	tBuOCO-	4-piridil	EtOCOO-	7
1833	tBuOCO-	2-furil	EtOCOO-	
1838	tBuOCO-	3-furil	EtOCOO-	9
1841	tBuOCO-	3-tienil	EtOCOO-	
1855	tBuOCO-		EtOCOO-	11
1999	tBuOCO-		MeOCOO-	
2002	tBuOCO-	2-piridil	MeOCOO-	13
2011	tBuOCO-	3-piridil	MeOCOO-	
2020	tBuOCO-	4-piridil	MeOCOO-	15
2032	tBuOCO-	3-furil	MeOCOO-	
2044	tBuOCO-	2-tienil	MeOCOO-	17
2050	tBuOCO-	3-tienil	MeOCOO-	
2062	tBuOCO-		MeOCOO-	19
2077	tBuOCO-		MeOCOO-	
2666	tBuOCO-	2-furil	MeOCOO-	21
2972	PhCO	2-tienil	EtOCOO-	
2988	EtOCO	2-tienil	EtOCOO-	23
2999	iPrOCO-	2-tienil	EtOCOO-	
3003	iBuOCO-	2-tienil	EtOCOO-	25
3011	2-FuCO-	2-tienil	EtOCOO-	
3020	2-ThCO-	2-tienil	EtOCOO-	27
3033	C ₄ H ₇ CO-	2-tienil	EtOCOO-	
3155	nPrCO-	2-tienil	EtOCOO-	29
3181	iBuOCO-	2-furil	EtOCOO-	
3243	tC ₃ H ₅ CO-	2-tienil	EtOCOO-	31
3300	3-PyCO-	2-tienil	EtOCOO-	
3393	4-PyCO-	2-tienil	EtOCOO-	33

Compus	X ₅	X ₃	R ₁₀
3433	2-PyCO-	2-tienil	EtOCOO-
3911	3-FuCO-	2-furil	EtOCOO-
3929	nPrCO-	2-furil	EtOCOO-
3963	iPrOCO-	2-furil	EtOCOO-
4000	tC ₃ H ₅ CO-	2-furil	EtOCOO-
4020	EtOCO-	2-furil	EtOCOO-
4074	C ₄ H ₇ CO-	2-furil	EtOCOO-
4088	2-ThCO-	2-furil	EtOCOO-
4090	PhCO-	2-furil	EtOCOO-
4374	ibueCO-	2-tienil	EtOCOO-
4636	iBuOCO-	3-furil	EtOCOO-
6466	iPrCO-	2-furil	EtOCOO-
4959	tC ₃ H ₅ CO-	3-furil	EtOCOO-
4924	iBuOCO-	3-tienil	EtOCOO-
4844	iBuOCO-	cpro	EtOCOO-
5171	tBuOCO-	cpro	EtOCOO-
5155	iBuOCO-	izobutenil	EtOCOO-
1788	tBuOCO-	izobutenil	EtOCOO-
1767	tBuOCO-	izopropil	EtOCOO-
1771	tBuOCO-	fenil	EtOCOO-
1866	tBuOCO-	p-nitrofenil	EtOCOO-
2060	tBuOCO-	izopropil	MeOCOO-
2092	tBuOCO-	fenil	MeOCOO-
2088	tBuOCO-	p-nitrofenil	MeOCOO-

Exemplul 3. Urmând procedeele descrise în exemplul 1, și oriunde aici, pot fi preparați următorii taxani specifici având formula structurală 14, în care R₁₀ este definit anterior, incluzând acolo unde R₁₀ este R_{10a}OCOO- și R_{10a} este (i) alchil C₁ până la C₈ substituit sau nesubstituit, precum metil, etil sau propil, butil, pentil sau hexil liniar, ramificat sau ciclic; (ii) alchenil C₃ până la C₈ substituit sau nesubstituit, precum propenil sau butenil, pentenil sau hexenil liniar, ramificat sau ciclic; (iii) alchinil C₃ până la C₈ substituit sau nesubstituit precum propinil sau butinil, pentinil sau hexinil liniar sau ramificat; (iv) fenil substituit sau nesubstituit, sau (v) heteroaromatic substituit sau nesubstituit, precum piridil. Substituenții pot fi aceia identificați oriunde în cuprinsul invenției pentru hidrocarbil substituit. De exemplu, R₁₀ poate fi R_{10a}OCOO- în care R_{10a} este metil, etil sau propil liniar, ramificat sau ciclic.



(14)

X_5	X_3	R_{10}
tBuOCO-	2-furil	R_a OCO-
tBuOCO-	3-furil	R_a OCO-
tBuOCO-	2-tienil	R_a OCO-
tBuOCO-	3-tienil	R_a OCO-
tBuOCO-	2-piridil	R_a OCO-
tBuOCO-	3-piridil	R_a OCO-
tBuOCO-	4-piridil	R_a OCO-
tBuOCO-	izobuteml	R_a OCO-
tBuOCO-	izopropil	R_a OCO-
tBuOCO-	ciclopropil	R_a OCO-
tBuOCO-	ciclobutil	R_a OCO-
tBuOCO-	ciclopentil	R_a OCO-
tBuOCO-	fenil	R_a OCO-
benzoil	2-furil	R_a OCO-
benzoil	3-furil	R_a OCO-
benzoil	2-tienil	R_a OCO-
benzoil	3-tienil	R_a OCO-
benzoif	2-piridil	R_a OCO-
benzoil	3-piridil	R_a OCO-
benzoil	4-piridil	R_a OCO-
benzoil	izobutenil	R_a OCO-
benzoil	izopropil	R_a OCO-
benzoil	ciclopropil	R_a OCO-

RO 121269 B1

1

Tabel (continuare)

3

5

7

9

11

13

15

17

19

21

23

25

27

29

31

33

X_5	X_3	R_{10}
benzoil	ciclobutil	R_aOCCO-
benzoil	ciclopentil	R_aOCCO-
benzoil	fenil	R_aOCCO-
2-FuCO-	2-furil	R_aOCCO-
2-FuCO-	3-furil	R_aOCCO-
2-FuCO-	2-tienil	R_aOCCO-
2-FuCO-	3-tienil	R_aOCCO-
2-FuCO-	2-piridil	R_aOCCO-
2-FuCO-	3-piridil	R_aOCCO-
2-FuCO-	4-piridil	R_aOCCO-
2-FuCO-	izobutenil	R_aOCCO-
2-FuCO-	izopropil	R_aOCCO-
2-FuCO-	ciclopropil	R_aOCCO-
2-FuCO-	ciclobutil	R_aOCCO-
2-FuCO-	ciclopentil	R_aOCCO-
2-FuCO-	fenil	R_aOCCO-
2-ThCO-	2-furil	R_aOCCO-
2-ThCO-	3-furil	R_aOCCO-
2-ThCO-	2-tienil	R_aOCCO-
2-ThCO-	3-tienil	R_aOCCO-
2-ThCO-	2-piridil	R_aOCCO-
2-ThCO-	3-piridil	R_aOCCO-
2-ThCO-	4-piridil	R_aOCCO-
2-ThCO-	izobutenil	R_aOCCO-
2-ThCO-	izopropil	R_aOCCO-
2-ThCO-	ciclopropil	R_aOCCO-
2-ThCO-	ciclobutil	R_aOCCO-
2-ThCO-	ciclopentil	R_aOCCO-
2-ThCO-	fenil	R_aOCCO-
2-PyCO-	2-furil	R_aOCCO-
2-PyCO-	3-furil	R_aOCCO-

RO 121269 B1

Tabel (continuare)

X_5	X_3	R_{10}	
2-PyCO-	2-tienil	$R_a\text{OCOO-}$	1
2-PyCO-	3-tienil	$R_a\text{OCOO-}$	3
2-PyCO-	2-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	5
2-PyCO-	3-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	7
2-PyCO-	4-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	9
2-PyCO-	izobutenil	$R_a\text{OCOO-}$	11
2-PyCO-	izopropil	$R_a\text{OCOO-}$	13
2-PyCO-	ciclopropil	$R_a\text{OCOO-}$	15
2-PyCO-	ciclobutil	$R_a\text{OCOO-}$	17
2-PyCO-	ciciopentil	$R_a\text{OCOO-}$	19
2-PyCO-	fenil	$R_a\text{OCOO-}$	21
3-PyCO-	2-furil	$R_a\text{OCOO-}$	23
3-PyCO-	3-furil	$R_a\text{OCOO-}$	25
3-PyCO-	2-tienil	$R_a\text{OCOO-}$	27
3-PyCO-	3-tienil	$R_a\text{OCOO-}$	29
3-PyCO-	2-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	31
3-PyCO-	3-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	33
3-PyCO-	4-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	
3-PyCO-	izobutenil	$R_a\text{OCOO-}$	
3-PyCO-	izopropil	$R_a\text{OCOO-}$	
3-PyCO-	ciclopropil	$R_a\text{OCOO-}$	
3-PyCO-	ciclobutil	$R_a\text{OCOO-}$	
3-PyCO-	ciclopentil	$R_a\text{OCOO-}$	
3-PyCO-	fenil	$R_a\text{OCOO-}$	
4-PyCO-	2-furil	$R_a\text{OCOO-}$	
4-PyCO-	3-furil	$R_a\text{OCOO-}$	
4-PyCO-	2-tienil	$R_a\text{OCOO-}$	
4-PyCO-	3-tienil	$R_a\text{OCOO-}$	
4-PyCO-	2-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	
4-PyCO-	3-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	
4-PyCO-	4-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	

RO 121269 B1

Tabel (continuare)

1

3

5

7

9

11

13

15

17

19

21

23

25

27

29

31

33

X_5	X_3	R_{10}
4-PyCO-	izobutenil	$R_a\text{OCOO-}$
4-PyCO-	izopropil	$R_a\text{OCOO-}$
4-PyCO-	ciclopropil	$R_a\text{OCOO-}$
4-PyCO-	ciclobutil	$R_a\text{OCOO-}$
4-PyCO-	ciclopentil	$R_a\text{OCOO-}$
4-PyCO-	fenil	$R_a\text{OCOO-}$
$C_4H_7\text{CO-}$	2-furil	$R_a\text{OCOO-}$
$C_4H_7\text{CO-}$	3-furil	$R_a\text{OCOO-}$
$C_4H_7\text{CO-}$	2-tienil	$R_a\text{OCOO-}$
$C_4H_7\text{CO-}$	3-tienil	$R_a\text{OCOO-}$
$C_4H_7\text{CO-}$	2-piridil	$R_a\text{OCOO-}$
$C_4H_7\text{CO-}$	3-piridil	$R_a\text{OCOO-}$
$C_4H_7\text{CO-}$	4-piridil	$R_a\text{OCOO-}$
$C_4H_7\text{CO-}$	izobutenil	$R_a\text{OCOO-}$
$C_4H_7\text{CO-}$	izopropil	$R_a\text{OCOO-}$
$C_4H_7\text{CO-}$	ciclopropil	$R_a\text{OCOO-}$
$C_4H_7\text{CO-}$	ciclobutil	$R_a\text{OCOO-}$
$C_4H_7\text{CO-}$	ciclopentil	$R_a\text{OCOO-}$
$C_4H_7\text{CO-}$	fenil	$R_a\text{OCOO-}$
EtOCO-	2-furil	$R_a\text{OCOO-}$
EtOCO-	3-furil	$R_a\text{OCOO-}$
EtOCO-	2-tienil	$R_a\text{OCOO-}$
EtOCO-	3-tienil	$R_a\text{OCOO-}$
EtOCO-	2-piridil	$R_a\text{OCOO-}$
EtOCO-	3-piridil	$R_a\text{OCOO-}$
EtOCO-	4-piridil	$R_a\text{OCOO-}$
EtOCO-	izobutenil	$R_a\text{OCOO-}$
EtOCO-	izopropil	$R_a\text{OCOO-}$
EtOCO-	ciclopropil	$R_a\text{OCOO-}$
EtOCO-	ciclobutil	$R_a\text{OCOO-}$
EtOCO-	ciclopentil	$R_a\text{OCOO-}$

RO 121269 B1

Tabel (continuare)

X_5	X_3	R_{10}	
EtOCO-	fenil	$R_a\text{OCOO-}$	1
ibueCO-	2-furil	$R_a\text{OCOO-}$	3
ibueCO-	3-furil	$R_a\text{OCOO-}$	5
ibueCO-	2-tienil	$R_a\text{OCOO-}$	
ibueCO-	3-tienil	$R_a\text{OCOO-}$	7
ibueCO-	2-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	
ibueCO-	3-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	9
ibueCO-	4-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	
ibueCO-	izobutenil	$R_a\text{OCOO-}$	11
ibueCO-	izopropil	$R_a\text{OCOO-}$	
ibueCO-	ciclopropil	$R_a\text{OCOO-}$	13
ibueCO-	ciclobutil	$R_a\text{OCOO-}$	
ibueCO-	ciclopentil	$R_a\text{OCOO-}$	15
ibueCO-	fenil	$R_a\text{OCOO-}$	
iBuCO-	2-furil	$R_a\text{OCOO-}$	17
iBuCO-	3-furil	$R_a\text{OCOO-}$	
iBuCO-	2-tienil	$R_a\text{OCOO-}$	19
iBuCO-	3-tienil	$R_a\text{OCOO-}$	
iBuCO-	2-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	21
iBuCO-	3-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	
iBuCO-	4-piridil	$R_a\text{OCOO-}$	23
iBuCO-	izobutenil	$R_a\text{OCOO-}$	
iBuCO-	izopropil	$R_a\text{OCOO-}$	25
iBuCO-	ciclopropil	$R_a\text{OCOO-}$	
iBuCO-	ciclobutil	$R_a\text{OCOO-}$	27
iBuCO-	ciclopentil	$R_a\text{OCOO-}$	
iBuCO-	fenil	$R_a\text{OCOO-}$	29
iBuOCO-	2-furil	$R_a\text{OCOO-}$	
iBuOCO-	3-furil	$R_a\text{OCOO-}$	31
iBuOCO-	2-tienil	$R_a\text{OCOO-}$	
iBuOCO-	3-tienil	$R_a\text{OCOO-}$	33

1

3

5

7

9

11

13

15

17

19

21

23

25

27

29

31

33

X_5	X_3	R_{10}
iBuOCO-	2-piridil	R_a OCOO-
iBuOCO-	3-piridil	R_a OCOO-
iBuOCO-	4-piridil	R_a OCOO-
iBuOCO-	izobutenil	R_a OCOO-
iBuOCO-	izopropil	R_a OCOO-
iBuOCO-	ciclopropil	R_a OCOO-
iBuOCO-	ciclobutil	R_a OCOO-
iBuOCO-	ciclopentil	R_a OCOO-
iBuOCO-	fenil	R_a OCOO-
iPrOCO-	2-furil	R_a OCOO-
iPrOCO-	3-furil	R_a OCOO-
iPrOCO-	2-tienil	R_a OCOO-
iPrOCO-	3-tienil	R_a OCOO-
iPrOCO-	2-piridil	R_a OCOO-
iPrOCO-	3-piridil	R_a OCOO-
iPrOCO-	4-piridil	R_a OCOO-
iPrOCO-	izobutenil	R_a OCOO-
iPrOCO-	izopropil	R_a OCOO-
iPrOCO-	ciclopropil	R_a OCOO-
iPrOCO-	ciclobutil	R_a OCOO-
iPrOCO-	ciclopentil	R_a OCOO-
iPrOCO-	fenil	R_a OCOO-
nPrOCO-	2-furil	R_a OCOO-
nPrOCO-	3-furil	R_a OCOO-
nPrOCO-	2-tienil	R_a OCOO-
nPrOCO-	3-tienil	R_a OCOO-
nPrOCO-	2-piridil	R_a OCOO-
nPrOCO-	3-piridil	R_a OCOO-
nPrOCO-	4-piridil	R_a OCOO-
nPrOCO-	izobutenil	R_a OCOO-
nPrOCO-	izopropil	R_a OCOO-

RO 121269 B1

Tabel (continuare)

X_5	X_3	R_{10}	
nPrOCO-	ciclopropil	$R_a\text{OCO}-$	3
nPrOCO-	ciclobutil	$R_a\text{OCO}-$	
nPrOCO-	ciclopentil	$R_a\text{OCO}-$	5
nPrCO-	fenil	$R_a\text{OCO}-$	
nPrCO-	2-furil	$R_a\text{OCO}-$	7
nPrCO-	3-furil	$R_a\text{OCO}-$	
nPrCO-	2-tienil	$R_a\text{OCO}-$	9
nPrCO-	3-tienil	$R_a\text{OCO}-$	
nPrCO-	2-piridil	$R_a\text{OCO}-$	11
nPrCO-	3-piridil	$R_a\text{OCO}-$	
nPrCO-	4-piridil	$R_a\text{OCO}-$	13
nPrCO-	izobutenil	$R_a\text{OCO}-$	
nPrCO-	izopropil	$R_a\text{OCO}-$	15
nPrCO-	ciclopropil	$R_a\text{OCO}-$	
nPrCO-	ciclobutil	$R_a\text{OCO}-$	17
nPrCO-	ciclopentil	$R_a\text{OCO}-$	
nPrCO-	fenil	$R_a\text{OCO}-$	19
tBuOCO-	ciclopentil	$\text{EtOCO}-$	
benzoil	2-furil	$\text{EtOCO}-$	21
benzoil	3-tienil	$\text{EtOCO}-$	
benzoil	2-piridil	$\text{EtOCO}-$	23
benzoil	3-piridil	$\text{EtOCO}-$	
benzoil	4-piridil	$\text{EtOCO}-$	25
benzoil	izobutenil	$\text{EtOCO}-$	
benzoil	izopropil	$\text{EtOCO}-$	27
benzoil	ciclopropil	$\text{EtOCO}-$	
benzoil	ciclobutil	$\text{EtOCO}-$	29
benzoil	ciclopentil	$\text{EtOCO}-$	
benzoil	fenil	$\text{EtOCO}-$	31
2-FuCO-	2-furil	$\text{EtOCO}-$	
2-FuCO-	3-tienil	$\text{EtOCO}-$	33
2-FuCO-	2-piridil	$\text{EtOCO}-$	

RO 121269 B1

1

Tabel (continuare)

3

X_5	X_3	R_{10}
2-FuCO-	3-piridil	EtOCOO-
2-FuCO-	4-piridil	EtOCOO-
2-FuCO-	izobutenil	EtOCOO-
2-FuCO-	izopropil	EtOCOO-
2-FuCO-	ciclopropil	EtOCOO-
2-FuCO-	ciclobutil	EtOCOO-
2-FuCO-	ciclopentil	EtOCOO-
2-FuCO-	fenil	EtOCOO-
2-ThCO-	2-furil	EtOCOO-
2-ThCO-	3-tienil	EtOCOO-
2-ThCO-	2-piridil	EtOCOO-
2-ThCO-	3-piridil	EtOCOO-
2-ThCO-	4-piridil	EtOCOO-
2-ThCO-	izobutenil	EtOCOO-
2-ThCO-	izopropil	EtOCOO-
2-ThCO-	ciclopropil	EtOCOO-
2-ThCO-	ciclobutil	EtOCOO-
2-ThCO-	ciclopentil	EtOCOO-
2-ThCO-	fenil	EtOCOO-
2-PyCO-	2-furil	EtOCOO-
2-PyCO-	3-furil	EtOCOO-
2-PyCO-	3-tienil	EtOCOO-
2-PyCO-	2-piridil	EtOCOO-
2-PyCO-	3-piridil	EtOCOO-
2-PyCO-	4-piridil	EtOCOO-
2-PyCO-	izobutenil	EtOCOO-
2-PyCO-	izopropil	EtOCOO-
2-PyCO-	ciclopropil	EtOCOO-
2-PyCO-	ciclobutil	EtOCOO-
2-PyCO-	ciclopentil	EtOCOO-
2-PyCO-	fenil	EtOCOO-

23

25

27

29

31

33

RO 121269 B1

Tabel (continuare)

X_5	X_3	R_{10}	
3-PyCO-	2-furil	EtOCOO-	1
3-PyCO-	3-furil	EtOCOO-	3
3-PyCO-	3-tienil	EtOCOO-	5
3-PyCO-	2-piridil	EtOCOO-	
3-PyCO-	3-piridil	EtOCOO-	7
3-PyCO-	4-piridil	EtOCOO-	
3-PyCO-	izobutenil	EtOCOO-	9
3-PyCO-	izopropil	EtOCOO-	
3-PyCO-	ciclopropil	EtOCOO-	11
3-PyCO-	ciciobutil	EtOCOO-	
3-PyCO-	ciclopentil	EtOCOO-	13
3-PyCO-	fenil	EtOCOO-	
4-PyCO-	2-furil	EtOCOO-	15
4-PyCO-	3-furil	EtOCOO-	
4-PyCO-	3-tienil	EtOCOO-	17
4-PyCO-	2-piridil	EtOCOO-	
4-PyCO-	3-piridil	EtOCOO-	19
4-PyCO-	4-piridil	EtOCOO-	
4-PyCO-	izobutenil	EtOCOO-	21
4-PyCO-	izopropil	EtOCOO-	
4-PyCO-	ciclopropil	EtOCOO-	23
4-PyCO-	ciclobutil	EtOCOO-	
4-PyCO-	ciclopentil	EtOCOO-	25
4-PyCO-	fenil	EtOCOO-	
C4H7CO-	3-furil	EtOCOO-	27
C4H7CO-	3-tienil	EtOCOO-	
C4H7CO-	2-piridil	EtOCOO-	29
C4H7CO-	3-piridil	EtOCOO-	
C4H7CO-	4-piridil	EtOCOO-	31
C4H7CO-	izobutenil	EtOCOO-	
C4H7CO-	izopropil	EtOCOO-	33

RO 121269 B1

Tabel (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33

X_5	X_3	R_{10}
C ₄ H ₇ CO-	ciclopropil	EtOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	ciclobutil	EtOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	ciclopentil	EtOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	fenil	EtOCOO-
EtOCO-	3-furil	EtOCOO-
EtOCO-	3-tienil	EtOCOO-
EtOCO-	2-piridil	EtOCOO-
EtOCO-	3-piridil	EtOCOO-
EtOCO-	4-piridil	EtOCOO-
EtOCO-	izobutenil	EtOCOO-
EtOCO-	izopropil	EtOCOO-
EtOCO-	ciclopropil	EtOCOO-
EtOCO-	ciclobutil	EtOCOO-
EtOCO-	ciclopentil	EtOCOO-
EtOCO-	fenil	EtOCOO-
ibueCO-	2-furil	EtOCOO-
ibueCO-	3-furil	EtOCOO-
ibueCO-	2-tienil	EtOCOO-
ibueCO-	3-tienil	EtOCOO-
ibueCO-	2-piridil	EtOCOO-
ibueCO-	3-piridil	EtOCOO-
ibueCO-	4-piridil	EtOCOO-
ibueCO-	izobutenil	EtOCOO-
ibueCO-	izopropil	EtOCOO-
ibueCO-	ciclopropil	EtOCOO-
ibueCO-	ciclobutil	EtOCOO-
ibueCO-	ciclopentil	EtOCOO-
ibueCO-	fenil	EtOCOO-
iBuCO-	2-furil	EtOCOO-
iBuCO-	3-furil	EtOCOO-
iBuCO-	2-tienil	EtOCOO-

RO 121269 B1

Tabel (continuare)

X_5	X_3	R_{10}	1
iBuCO-	3-tienil	EtOCOO-	3
iBuCO-	2-piridil	EtOCOO-	
iBuCO-	3-piridil	EtOCOO-	5
iBuCO-	4-piridil	EtOCOO-	
iBuCO-	izobutenil	EtOCOO-	7
iBuCO-	izopropil	EtOCOO-	
iBuCO-	ciclopropil	EtOCOO-	9
iBuCO-	ciclobutil	EtOCOO-	
iBuCO-	ciclopentil	EtOCOO-	11
iBuCO-	fenil	EtOCOO-	
iBuOCO-	2-piridil	EtOCOO-	13
iBuOCO-	3-piridil	EtOCOO-	
iBuOCO-	4-piridil	EtOCOO-	15
iBuOCO-	izopropil	EtOCOO-	
iBuOCO-	ciclobutil	EtOCOO-	17
iBuOCO-	ciclopentil	EtOCOO-	
iBuOCO-	fenil	EtOCOO-	19
iPrOCO-	2-furil	EtOCOO-	
iPrOCO-	3-tienil	EtOCOO-	21
iPrOCO-	2-piridil	EtOCOO-	
iPrOCO-	3-piridil	EtOCOO-	23
iPrOCO-	4-piridil	EtOCOO-	
iPrOCO-	izobutenil	EtOCOO-	25
iPrOCO-	izopropil	EtOCOO-	
iPrOCO-	ciclopropil	EtOCOO-	27
iPrOCO-	ciclobutil	EtOCOO-	
iPrOCO-	ciclopentil	EtOCOO-	29
iPrOCO-	fenil	EtOCOO-	
nPrOCO-	2-furil	EtOCOO-	31
nPrOCO-	3-furil	EtOCOO-	
nPrOCO-	2-tienil	EtOCOO-	33

RO 121269 B1

Tabel (continuare)

1

3

5

7

9

11

13

15

17

19

21

23

25

27

29

31

33

X_5	X_3	R_{10}
nPrOCO-	3-tienil	EtOCOO-
nPrOCO-	2-piridil	EtOCOO-
nPrOCO-	3-piridil	EtOCOO-
nPrOCO-	4-piridil	EtOCOO-
nPrOCO-	izobutenil	EtOCOO-
nPrOCO-	izopropil	EtOCOO-
nPrOCO-	ciclopropil	EtOCOO-
nPrOCO-	ciclobutil	EtOCOO-
nPrOCO-	ciclopentil	EtOCOO-
nPrOCO-	fenil	EtOCOO-
nPrCO-	3-furil	EtOCOO-
nPrCO-	3-tienil	EtOCOO-
nPrOCO-	2-piridil	EtOCOO-
nPrOCO-	3-piridil	EtOCOO-
nPrOCO-	4-piridil	EtOCOO-
nPrOCO-	izobutenil	EtOCOO-
nPrCO-	izopropil	EtOCOO-
nPrCO-	ciclopropil	EtOCOO-
nPrOCO-	ciclobutil	EtOCOO-
nPrCO-	ciclopentil	EtOCOO-
nPrCO-	fenil	EtOCOO-
tBuOCO-	ciclopropil	MeOCOO-
tBuOCO-	ciclopentil	MeOCOO-
benzoil	2-furil	MeOCOO-
benzoil	3-furil	MeOCOO-
benzoil	2-tienil	MeOCOO-
benzoil	3-tienil	MeOCOO-
benzoil	2-piridil	MeOCOO-
benzoil	3-piridil	MeOCOO-
benzoil	4-piridil	MeOCOO-
benzoil	izobutenil	MeOCOO-

RO 121269 B1

Tabel (continuare)

X_5	X_3	R_{10}	
benzoil	izopropil	MeOCOO-	3
benzoil	ciclopropil	MeOCOO-	
benzoil	ciclobutil	MeOCOO-	5
benzoil	ciclopentil	MeOCOO-	
benzoil	fenil	MeOCOO-	7
2-FuCO-	2-furil	MeOCOO-	
2-FuCO-	3-furil	MeOCOO-	9
2-FuCO-	2-tienil	MeOCOO-	
2-FuCO-	3-tienil	MeOCOO-	11
2-FuCO-	2-piridil	MeOCOO-	
2-FuCO-	3-piridil	MeOCOO-	13
2-FuCO-	4-piridil	MeOCOO-	
2-FuCO-	izobutenil	MeOCOO-	15
2-FuCO-	izopropil	MeOCOO-	
2-FuCO-	ciclopropil	MeOCOO-	17
2-FuCO-	ciclobutil	MeOCOO-	
2-FuCO-	ciclopentil	MeOCOO-	19
2-FuCO-	fenil	MeOCOO-	
2-ThCO-	2-furil	MeOCOO-	21
2-ThCO-	3-furil	MeOCOO-	
2-ThCO-	2-tienil	MeOCOO-	23
2-ThCO-	3-tienil	MeOCOO-	
2-ThCO-	2-piridil	MeOCOO-	25
2-ThCO-	3-piridil	MeOCOO-	
2-ThCO-	4-piridil	MeOCOO-	27
2-ThCO-	izobutenil	MeOCOO-	
2-ThCO-	izopropil	MeOCOO-	29
2-ThCO-	ciclopropil	MeOCOO-	
2-ThCO-	ciclobutil	MeOCOO-	31
2-ThCO-	ciclopentil	MeOCOO-	
2-ThCO-	fenil	MeOCOO-	33

RO 121269 B1

Tabel (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33

X_5	X_3	R_{10}
2-PyCO-	2-furil	MeOCOO-
2-PyCO-	3-furil	MeOCOO-
2-PyCO-	2-tienil	MeOCOO-
2-PyCO-	3-tienil	MeOCOO-
2-PyCO-	2-piridil	MeOCOO-
2-PyCO-	3-piridil	MeOCOO-
2-PyCO-	4-piridil	MeOCOO-
2-PyCO-	izobutenil	MeOCOO-
2-PyCO-	izopropil	MeOCOO-
2-PyCO-	ciclopropil	MeOCOO-
2-PyCO-	ciclobutil	MeOCOO-
2-PyCO-	ciclopentil	MeOCOO-
2-PyCO-	fenil	MeOCOO-
3-PyCO-	2-furil	MeOCOO-
3-PyCO-	3-furil	MeOCOO-
3-PyCO-	2-tienil	MeOCOO-
3-PyCO-	3-tienil	MeOCOO-
3-PyCO-	2-piridil	MeOCOO-
3-PyCO-	3-piridil	MeOCOO-
3-PyCO-	4-piridil	MeOCOO-
3-PyCO-	izobutenil	MeOCOO-
3-PyCO-	izopropil	MeOCOO-
3-PyCO-	ciclopropil	MeOCOO-
3-PyCO-	ciclobutil	MeOCOO-
3-PyCO-	ciclopentil	MeOCOO-
3-PyCO-	fenil	MeOCOO-
4-PyCO-	2-furil	MeOCOO-
4-PyCO-	3-furil	MeOCOO-
4-PyCO-	2-tienil	MeOCOO-
4-PyCO-	3-tienil	MeOCOO-
4-PyCO-	2-piridil	MeOCOO-

RO 121269 B1

Tabel (continuare)			1
X_5	X_3	R_{10}	
4-PyCO-	3-piridil	MeOCOO-	3
4-PyCO-	4-piridil	MeOCOO-	
4-PyCO-	izobutenil	MeOCOO-	5
4-PyCO-	izopropil	MeOCOO-	
4-PyCO-	ciclopropil	MeOCOO-	7
4-PyCO-	ciclobutil	MeOCOO-	
4-PyCO-	ciclopentil	MeOCOO-	9
4-PyCO-	fenil	MeOCOO-	
C_4H_7CO-	2-furil	MeOCOO-	11
C_4H_7CO-	3-furil	MeOCOO-	
C_4H_7CO-	2-tienil	MeOCOO-	13
C_4H_7CO-	3-tienil	MeOCOO-	
C_4H_7CO-	2-piridil	MeOCOO-	15
C_4H_7CO-	3-piridil	MeOCOO-	
C_4H_7CO-	4-piridil	MeOCOO-	17
C_4H_7CO-	izobutenil	MeOCOO-	
C_4H_7CO-	izopropil	MeOCOO-	19
C_4H_7CO-	ciclopropil	MeOCOO-	
C_4H_7CO-	ciclobutil	MeOCOO-	21
C_4H_7CO-	ciclopentil	MeOCOO-	
C_4H_7CO-	fenil	MeOCOO-	23
EtOCO-	2-furil	MeOCOO-	
EtOCO-	3-furil	MeOCOO-	25
EtOCO-	2-tienil	MeOCOO-	
EtOCO-	3-tienil	MeOCOO-	27
EtOCO-	2-piridil	MeOCOO-	
EtOCO-	3-piridil	MeOCOO-	29
EtOCO-	4-piridil	MeOCOO-	
EtOCO-	izobutenil	MeOCOO-	31
EtOCO-	izopropil	MeOCOO-	
EtOCO-	ciclopropil	MeOCOO-	33

RO 121269 B1

1

Tabel (continuare)

3

5

7

9

11

13

15

17

19

21

23

25

27

29

31

33

X_5	X_3	R_{10}
EtOCO-	ciclobutil	MeOCOO-
EtOCO-	ciclopentil	MeOCOO-
EtOCO-	fenil	MeOCOO-
ibueCO-	2-furil	MeOCOO-
ibueCO-	3-furil	MeOCOO-
ibueCO-	2-tienil	MeOCOO-
ibueCO-	3-tienil	MeOCOO-
ibueCO-	2-piridil	MeOCOO-
ibueCO-	3-piridil	MeOCOO-
ibueCO-	4-piridil	MeOCOO-
ibueCO-	izobutenil	MeOCOO-
ibueCO-	izopropil	MeOCOO-
ibueCO-	ciclopropil	MeOCOO-
ibueCO-	ciclobutil	MeOCOO-
ibueCO-	ciclopentil	MeOCOO-
ibueCO-	fenil	MeOCOO-
iBuCO-	2-furil	MeOCOO-
iBuCO-	3-furil	MeOCOO-
iBuCO-	2-tienil	MeOCOO-
iBuCO-	3-tienil	MeOCOO-
iBuCO-	2-piridil	MeOCOO-
iBuCO-	3-piridil	MeOCOO-
iBuCO-	4-piridil	MeOCOO-
iBuCO-	izobutenil	MeOCOO-
iBuCO-	izopropil	MeOCOO-
iBuCO-	ciclopropil	MeOCOO-
iBuCO-	ciclobutil	MeOCOO-
iBuCO-	ciclopentil	MeOCOO-
iBuCO-	fenil	MeOCOO-
iBuOCO-	2-furil	MeOCOO-
iBuOCO-	3-furil	MeOCOO-

RO 121269 B1

Tabel (continuare)

X_5	X_3	R_{10}	
iBuOCO-	2-tienil	MeOCOO-	1
iBuOCO-	3-tienil	MeOCOO-	3
iBuOCO-	2-piridil	MeOCOO-	5
iBuOCO-	3-piridil	MeOCOO-	
iBuOCO-	4-piridil	MeOCOO-	7
iBuOCO-	izobutenil	MeOCOO-	
iBuOCO-	izopropil	MeOCOO-	9
iBuOCO-	ciclopropil	MeOCOO-	
iBuOCO-	ciclobutil	MeOCOO-	11
iBuOCO-	ciclopentil	MeOCOO-	
iBuOCO-	fenil	MeOCOO-	13
iPrOCO-	2-furil	MeOCOO-	
iPrOCO-	3-furil	MeOCOO-	15
iPrOCO-	2-tienil	MeOCOO-	
iPrOCO-	3-tienil	MeOCOO-	17
iPrOCO-	2-piridil	MeOCOO-	
iPrOCO-	3-piridil	MeOCOO-	19
iPrOCO-	4-piridil	MeOCOO-	
iPrOCO-	izobutenil	MeOCOO-	21
iPrOCO-	izopropil	MeOCOO-	
iPrOCO-	ciclopropil	MeOCOO-	23
iPrOCO-	ciclobutil	MeOCOO-	
iPrOCO-	ciclopentil	MeOCOO-	25
iPrOCO-	fenil	MeOCOO-	
nPrOCO-	2-furil	MeQCOO-	27
nPrOCO-	3-furil	MeOCOO-	
nPrOCO-	2-tienil	MeOCOO-	29
nPrOCO-	3-tienil	MeOCOO-	
nPrOCO-	2-piridil	MeOCOO-	31
nPrOCO-	3-piridil	MeOCOO-	
nPrOCO-	4-piridil	MeOCOO-	33

Tabel (continuare)

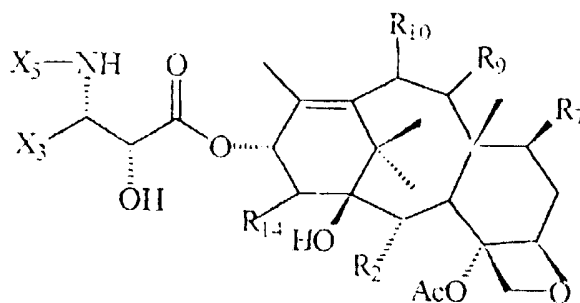
X_5	X_3	R_{10}
nPrOCO-	izobutenil	MeOCOO-
nPrOCO-	izopropil	MeOCOO-
nPrOCO-	ciclopropil	MeOCOO-
nPrOCO-	ciclobutil	MeOCOO-
nPrOCO-	ciclopentil	MeOCOO-
nPrOCO-	fenil	MeOCOO-
nPrCO-	2-furil	MeOCOO-
nPrCO-	3-furil	MeOCOO-
nPrCO-	2-tienil	MeOCOO-
nPrCO-	3-tienil	MeOCOO-
nPrCO-	2-piridil	MeOCOO-
nPrCO-	3-piridil	MeOCOO-
nPrCO-	4-piridil	MeOCOO-
nPrCO-	izobutenil	MeOCOO-
nPrCO-	izopropil	MeOCOO-
nPrCO-	ciclopropil	MeOCOO-
nPrCO-	ciclobutil	MeOCOO-
nPrCO-	ciclopentil	MeOCOO-
nPrCO-	fenil	MeOCOO-

Exemplul 4. Urmând procedeele descrise în exemplul 1, și oriunde în invenție, pot fi preparați următorii taxani specifici având formula structurală 15, în care în fiecare dintre serii (adică fiecare dintre seriile "A" până la "K"), R_7 este hidroxi și R_{10} este definit anterior, incluzând acolo unde R_{10} este R_{10a} OCOO- și R_{10a} este (i) alchil C_2 până la C_8 substituit sau nesubstituit, preferabil nesubstituit (liniar, ramificat sau ciclic), precum etil, propil, butil, pentil sau hexil; (ii) alchenil C_2 până la C_8 substituit sau nesubstituit, preferabil nesubstituit (liniar, ramificat sau ciclic), precum etenil, propenil, butenil, pentenil sau hexenil; (iii) alchinil C_2 până la C_8 substituit sau nesubstituit, preferabil nesubstituit (liniar sau ramificat), precum etinil, propinil, butinil, pentinil sau hexinil; (iv) fenil substituit sau nesubstituit, preferabil nesubstituit; sau (v) heteroaromatic substituit sau nesubstituit, preferabil nesubstituit precum furil, tienil, sau piridil.

În seria "A" de compuși, X_{10} este de altfel definit ca aici. Preferabil, heterociclo este furil, tienil sau piridil substituit sau nesubstituit, X_{10} este furil, tienil, piridil, fenil, sau alchil inferior substituit sau nesubstituit (de exemplu, *terț*-butil), și R_7 și R_{10} fiecare au configurație stereochemică *beta*.

RO 121269 B1

În seria "B" de compuși, X_{10} și R_{2a} sunt de altfel definiți ca aici. Preferabil, heterociclo este furil, tienil sau piridil substituit sau nesubstituit, X_{10} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit (de exemplu, <i>terț-butil</i>), R_{2a} este furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit, și R_7 și R_{10} fiecare au configurație stereo-chimică <i>beta</i> .	1
În seria "C" de compuși, X_{10} și R_{9a} sunt de altfel definiți ca aici. Preferabil, heterociclo este furil, tienil sau piridil substituit sau nesubstituit, X_{10} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit (de exemplu, <i>terț-butil</i>), R_{9a} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit, și R_7 , R_9 și R_{10} fiecare au configurație stereo-chimică <i>beta</i> .	3
În seriile "D" și "E" de compuși, X_{10} este de altfel definit ca aici. Preferabil, heterociclo este preferabil furil, tienil sau piridil substituit sau nesubstituit, X_{10} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit (de exemplu, <i>terț-butil</i>), și R_7 , R_9 (numai seria "D") și R_{10} au fiecare configurație stereo-chimică <i>beta</i> .	5
În seria "F" de compuși, X_{10} , R_{2a} și R_{9a} sunt de altfel definiți ca aici. Preferabil, hetero-ciclo este preferabil furil, tienil sau piridil substituit sau nesubstituit, X_{10} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit (de exemplu, <i>terț-butil</i>), R_{2a} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit, și R_7 , R_9 și R_{10} au fiecare configurație stereo-chimică <i>beta</i> .	7
În seria "G" de compuși, X_{10} și R_{2a} sunt de altfel definiți ca aici. Preferabil, heterociclo este preferabil furil, tienil sau piridil substituit sau nesubstituit, X_{10} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit (de exemplu, <i>terț-butil</i>), R_{2a} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit, și R_7 , R_9 și R_{10} au fiecare configurație stereo-chimică <i>beta</i> .	9
În seria "H" de compuși, X_{10} este de altfel definit ca aici. Preferabil, heterociclo este preferabil furil, tienil sau piridil substituit sau nesubstituit, X_{10} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit (de exemplu, <i>terț-butil</i>), R_{2a} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit, și R_7 și R_{10} au fiecare configurație stereo-chimică <i>beta</i> .	11
În seria "I" de compuși, X_{10} și R_{2a} sunt de altfel definiți ca aici. Preferabil, heterociclo este preferabil furil, tienil sau piridil substituit sau nesubstituit, X_{10} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit (de exemplu, <i>terț-butil</i>), R_{2a} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit, și R_7 și R_{10} au fiecare configurație stereo-chimică <i>beta</i> .	13
În seria "J" de compuși, X_{10} și R_{2a} sunt de altfel definiți ca aici. Preferabil, heterociclo este preferabil furil, tienil sau piridil substituit sau nesubstituit, X_{10} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit (de exemplu, <i>terț-butil</i>), R_{2a} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit, și R_7 și R_{10} au fiecare configurație stereo-chimică <i>beta</i> .	15
În seria "K" de compuși, X_{10} , R_{2a} și R_{9a} sunt de altfel definiți ca aici. Preferabil, hetero-ciclo este preferabil furil, tienil sau piridil substituit sau nesubstituit, X_{10} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit (de exemplu, <i>terț-butil</i>), R_{2a} este preferabil furil, tienil, piridil, fenil sau alchil inferior substituit sau nesubstituit, și R_7 , R_9 și R_{10} au fiecare configurație stereo-chimică <i>beta</i> .	17
Orice substituent dintre fiecare X_3 , X_5 , R_2 , R_9 și R_{10} pot fi hidrocarbii sau orice hetero-atom conținând substituenți selectați din grupul constând din heterociclo, alcoxi, alchenoxi, alchinoxii, ariloxi, hidroxi, hidroxi protejat, ceto, aciloxi, nitro, amino, amido, tiol, cetal, acetal, ester și alte substituenți, dar nu porțiuni conținând fosfor.	19



(15)

Seria	X ₅	X ₃	R ₁₀	R ₂	R ₉	R ₁₄
A1	-COOX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A2	-COX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A3	-CONHX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A4	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A5	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A6	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A7	-COOX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A8	-COX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A9	-CONHX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A10	-COOX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A11	-COX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A12	-CONHX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₃ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
B1	-COOX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{9a} COO-	O	H
B2	-COX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H
B3	-CONHX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H
B4	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{9a} COO-	O	H

RO 121269 B1

Tabel (continuare)

Seria	X ₅	X ₃	R ₁₀	R ₂	R ₉	R ₁₄	
B5	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H	3
B6	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H	5
B7	-COOX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{9a} COO-	O	H	7
B8	-COX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H	9
B9	-CONHX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₃ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H	11
B10	-COOX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H	13
B11	-COX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H	15
B12	-CONHX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{9a} COO-	O	H	17
C1	-COOX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H	19
C2	-COX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H	
C3	-CONHX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H	21
C4	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H	23
C5	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H	25
C6	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H	27
C7	-COOX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H	29
C8	-COX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H	31
C9	-CONHX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H	33
C10	-COOX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H	35
C11	-COX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H	37

Seria	X ₅	X ₃	R ₁₀	R ₂	R ₉	R ₁₄
C12	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
D1	-COOX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D2	-COX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D3	-CONHX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D4	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D5	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D6	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D7	-COOX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D8	-COX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D9	-CONHX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D10	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D11	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D12	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
E1	-COOX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E2	-COX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E3	-CONHX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E4	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E5	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E6	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E7	-COOX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E8	-COX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH

Tabel (continuare)

Seria	X ₅	X ₃	R ₁₀	R ₂	R ₉	R ₁₄	
E9	-CONHX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₃ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH	3
E10	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH	5
E11	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH	7
E12	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH	9
F1	-COOX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H	11
F2	-COX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H	
F3	-CONHX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H<	13
F4	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H	15
F5	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H	17
F6	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H	19
F7	-COOX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H	21
F8	-COX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H	23
F9	-CONHX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H	25
F10	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H	27
F11	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H	29
F12	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H	31
G1	-COOX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H	
G2	-COX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H	33
G3	-CONHX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H	
G4	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H	35
G5	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₃ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H	37

RO 121269 B1

1

Tabel (continuare)

3

5

7

9

11

13

15

17

19

21

23

25

27

29

31

33

35

37

Seria	X ₅	X ₃	R ₁₀	R ₂	R ₉	R ₁₄
G6	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G7	-COOX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G8	-COX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G9	-CONHX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G10	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G11	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G12	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
H1	-COOX ₁₀	heterocicio	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H2	-COX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H3	-CONHX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H4	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H5	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H6	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H7	-COOX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H8	-COX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H9	-CONHX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R ₁₀ 3OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H10	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H11	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H12	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
I1	-COOX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH

RO 121269 B1

Tabel (continuare)

Seria	X ₅	X ₃	R ₁₀	R ₂	R ₉	R ₁₄	
I2	-COX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH	1
I3	-CONHX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH	3
I4	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH	5
I5	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{9a} COO-	O	OH	7
I6	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH	9
I7	-COOX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH	11
I8	-COX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH	13
I9	-CONHX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH	15
I10	-COOX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH	17
I11	-COX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH	19
I12	-CONHX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{9a} COO-	O	OH	21
J1	-COOX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH	23
J2	-COX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH	
J3	-CONHX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH	25
J4	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH	27
J5	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH	29
J6	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH	31
J7	-COOX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH	33
J8	-COX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH	35
J9	-CONHX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH	37

Seria	X ₅	X ₃	R ₁₀	R ₂	R ₉	R ₁₄
J10	-COOX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J11	-COX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J12	-CONHX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH
K1	-COOX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K2	-COX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K3	-CONHX ₁₀	heterociclo	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K4	-COOX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K5	-COX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K6	-CONHX ₁₀	alchil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K7	-COOX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K8	-COX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} C00-	R _{9a} C00-	OH
K9	-CONHX ₁₀	alchenil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K10	-COOX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K11	-COX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K12	-CONHX ₁₀	alchinil C ₂ la C ₈ opțional substituit	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH

Exemplul 5. Citotoxicitatea in vitro măsurată prin experimentul deformare de colonii celulare

Patru sute de celule (HCT 116) au fost puse în vase Petri de 60 mm conținând 2,7 ml de mediu (mediu McCoy's modificat conținând ser fetal de bovină 10% și 100 unități/ml de penicilină și 100 g/ml streptomycină). Celulele au fost incubate într-un incubator cu CO₂ la 37°C timp de 5 ore pentru legarea de fundul vaselor Petri. Componentii identificați în exemplul 2 au fost proaspăt preparați în mediu de 10 ori concentrația finală, și apoi 0,3 ml din această soluție stoc au fost adăugați în 2,7 ml de mediu în vas. Celulele au fost apoi incubate cu medicamente timp de 72 h la 37°C. La sfârșitul incubației, mediile conținând medicamente au fost decantate, vasele au fost limpezite cu 4 ml de soluție Hank's Balnace Salt Solution (HBSS), 5 ml de mediu proaspăt au fost adăugați și vasele au fost puse din

RO 121269 B1

nou în incubator pentru formarea coloniilor. Coloniile de celule au fost numărate folosind un numărător de colonii după incubare timp de 7 zile. Supraviețuirea celulelor a fost calculată și valorile ID₅₀ (concentrația de medicament care duce la o inhibare de 50% a formării de colonii) au fost determinate pentru fiecare compus testat.

Compus	ID 50(nM)HCT116 <i>IN VITRO</i>
Taxol	2,1
Doxotaxel	0,6
1755	<1
1767	
1781	
1799	<1
1808	<10
1811	<1
1822	<1
1838	<1
1841	<1
1855	
1999	
2002	<1
2011	<10
2020	<1
2032	<1
2044	<1
2050	<1
2062	
2077	
2666	<1
2972	<10
2988	<1
2999	<1
3003	<10
3011	<1
3020	<1

RO 121269 B1

Tabel (continuare)

Compus	ID 50(nm)HCT116 IN VITRO
3033	<10
3155	<1
3181	<1
3243	<1
3300	<10
3393	>50
3433	22,3
3911	<1
3929	<1
3963	<1
4000	<1
4020	<1
4074	<1
4088	<10
4090	<1
4374	<1
4636	<10
6466	<10
4959	<1
4924	<10
4844	<1
5171	<1
5155	<10
1788	<1
1767	<10
1771	<10
2060	<10

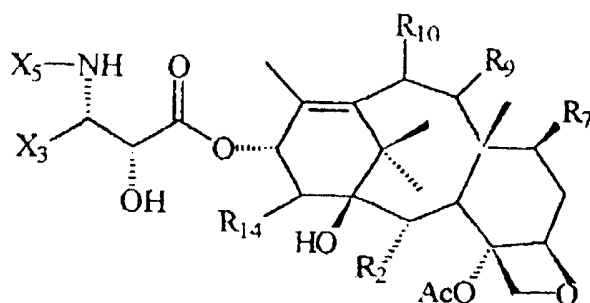
Exemplul 6. Prepararea soluțiilor pentru administrare orală

Soluția 1: Compusul antitumoral 1771 a fost dizolvat în etanol pentru a forma o soluție conținând 145 mg de compus per ml de soluție. Un volum egal de soluție Cremophor® EL a fost adăugat în soluție sub agitare pentru a forma o soluție conținând 72,5 mg de compus 1771 pe ml de soluție. Această soluție a fost diluată folosind 9 părți în greutate de soluție salină pentru a forma o soluție farmaceutic acceptabilă pentru a fi administrată unui pacient.

Soluția 2: Compusul antitumoral 1781 a fost dizolvat în etanol pentru a forma o soluție conținând 98 mg de compus pe ml de soluție. Un volum egal de soluție Cremophor® EL a fost adăugat în soluție sub agitare, pentru a forma o soluție conținând 49 mg de compus 1781 pe ml de soluție. Această soluție a fost diluată folosind 9 părți în greutate de soluție salină, pentru a forma o soluție farmaceutic acceptabilă pentru a fi administrată unui pacient.

Revendicări

1. Taxan cu formula:



caracterizat prin aceea că

R_2 este aciloxi;

R_7 este hidroxi;

R_9 este ceto, hidroxi sau aciloxi;

R_{10} este carbonat;

R_{14} este hidrogen sau hidroxi;

X_3 este heterociclo;

X_5 este $-\text{COX}_{10}$, $-\text{COOX}_{10}$, sau $-\text{CONHX}_{10}$;

X_{10} este hidrocarbil, hidrocarbil substituit sau heterociclo; și

Ac este acetil.

2. Taxan conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că R_{10} este $R_{10a}\text{OCOO}-$ și R_{10a} este alchil C_1-C_8 , alchenil C_2-C_8 , sau alchilul C_2-C_8 substituiți sau nesubstituiți.

3. Taxan conform revendicării 2, caracterizat prin aceea că X_3 este furil, tienil sau piridil.

4. Taxan conform revendicării 2, caracterizat prin aceea că $-\text{COX}_{10}$ și X_{10} este fenil sau X_5 este $-\text{COOX}_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.

5. Taxan conform revendicării 2, caracterizat prin aceea că R_{14} este hidrogen.

6. Taxan conform revendicării 5, caracterizat prin aceea că X_3 este furil, tienil sau piridil.

7. Taxan conform revendicării 5, caracterizat prin aceea că X_5 este $-\text{COX}_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-\text{COOX}_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.

8. Taxan conform revendicării 2, caracterizat prin aceea că R_2 este benzoiloxi.

9. Taxan conform revendicării 8, caracterizat prin aceea că X_3 este furil, tienil sau piridil.

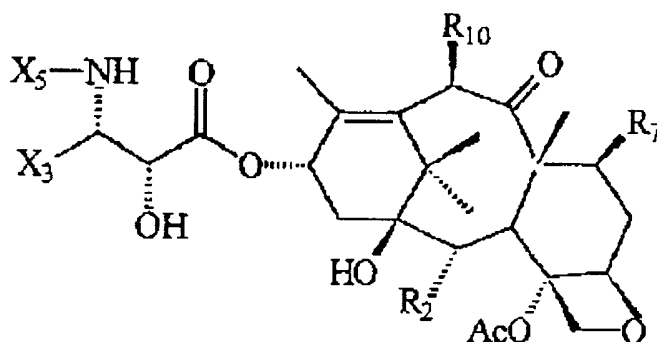
10. Taxan conform revendicării 8, caracterizat prin aceea că X_5 este $-\text{COX}_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-\text{COOX}_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.

11. Taxan conform revendicării 2, caracterizat prin aceea că R_{14} este hidrogen și R_9 este ceto.

12. Taxan conform revendicării 11, caracterizat prin aceea că X_3 este 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.

- 1 13. Taxan conform revendicării 11, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10}
este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este t -butil.
- 3 14. Taxan conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** R_2 este benzoiloxi și
 R_9 este ceto.
- 5 15. Taxan conform, revendicării 14, **caracterizat prin aceea că** X_3 este 2-furil, 3-furil,
2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.
- 7 16. Taxan conform revendicării 14, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10}
este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este t -butil.
- 9 17. Taxan conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** R_{14} este hidrogen și
 R_2 este benzoiloxi.
- 11 18. Taxan conform revendicării 17, **caracterizat prin aceea că** X_3 este 2-furil, 3-furil,
2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.
- 13 19. Taxan conform revendicării 17, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10}
este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este t -butil.
- 15 20. Taxan conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** R_{14} este hidrogen, R_9
este ceto și R_2 este benzoiloxi.
- 17 21. Taxan conform revendicării 20, **caracterizat prin aceea că** X_3 este 2-furil, 3-furil,
2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.
- 19 22. Taxan conform revendicării 20, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10}
este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este t -butil.
- 21 23. Taxan conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** R_{10} este $R_{10a}OCO-$
și R_{10a} este alchil C_1-C_8 .
- 23 24. Taxan conform revendicării 23, **caracterizat prin aceea că** X_3 este 2-furil, 3-furil,
2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.
- 25 25. Taxan conform revendicării 23, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10}
este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este t -butil.
- 27 26. Taxan conform revendicării 23, **caracterizat prin aceea că** R_{14} este hidrogen.
- 29 27. Taxan conform revendicării 26, **caracterizat prin aceea că** X_3 este 2-furil, 3-furil,
2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.
- 31 28. Taxan conform revendicării 26, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10}
este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este t -butil.
- 33 29. Taxan conform revendicării 23, **caracterizat prin aceea că** R_2 este benzoiloxi.
- 35 30. Taxan conform revendicării 29, **caracterizat prin aceea că** X_3 este 2-furil, 3-furil,
2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.
- 37 31. Taxan conform revendicării 29, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10}
este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este t -butil.
- 39 32. Taxan conform revendicării 23, **caracterizat prin aceea că** R_{14} este hidrogen, R_9
este ceto și R_2 este benzoiloxi.
- 41 33. Taxan conform revendicării 32, **caracterizat prin aceea că** X_3 este 2-furil, 3-furil,
2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.
- 43 34. Taxan conform revendicării 32, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10}
este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este t -butil.
- 45 35. Taxan conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** R_{10} este $R_{10a}OCO-$
și R_{10a} este metil sau etil.
- 47 36. Taxan conform revendicării 35, **caracterizat prin aceea că** X_3 este 2-furil, 3-furil,
2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.
37. Taxan conform revendicării 35, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10}
este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este t -butil.

38. Taxan conform revendicării 35, **caracterizat prin aceea că R_{14} este hidrogen.** 1
39. Taxan conform revendicării 38, **caracterizat prin aceea că X_3 este 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.** 3
40. Taxan conform revendicării 38, **caracterizat prin aceea că X_5 este $-\text{COX}_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-\text{COOX}_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.** 5
41. Taxan conform revendicării 35, **caracterizat prin aceea că R_2 este benzoiloxi.**
42. Taxan conform revendicării 41, **caracterizat prin aceea că X_3 este 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.** 7
43. Taxan conform revendicării 41, **caracterizat prin aceea că X_5 este $-\text{COX}_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-\text{COOX}_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.** 9
44. Taxan conform revendicării 35, **caracterizat prin aceea că R_{14} este hidrogen și R_9 este ceto.** 11
45. Taxan conform revendicării 44, **caracterizat prin aceea că X_3 este 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.** 13
46. Taxan conform revendicării 44, **caracterizat prin aceea că X_5 este $-\text{COX}_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-\text{COOX}_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.** 15
47. Taxan conform revendicării 35, **caracterizat prin aceea că R_2 este benzoiloxi și R_9 este ceto.** 17
48. Taxan conform revendicării 47, **caracterizat prin aceea că X_3 este 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.** 19
49. Taxan conform revendicării 47, **caracterizat prin aceea că X_5 este $-\text{COX}_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-\text{COOX}_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.** 21
50. Taxan conform revendicării 35, **caracterizat prin aceea că R_{14} este hidrogen și R_2 este benzoiloxi.** 23
51. Taxan conform revendicării 50, **caracterizat prin aceea că X_3 este 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.** 25
52. Taxan conform revendicării 50, **caracterizat prin aceea că X_5 este $-\text{COX}_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-\text{COOX}_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.** 27
53. Taxan conform revendicării 35, **caracterizat prin aceea că R_{14} este hidrogen, R_9 este ceto și R_2 este benzoiloxi.** 29
54. Taxan conform revendicării 53, **caracterizat prin aceea că X_3 este 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.** 31
55. Taxan conform revendicării 53, **caracterizat prin aceea că X_5 este $-\text{COX}_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-\text{COOX}_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.** 33
56. Taxan conform revendicării 53, **caracterizat prin aceea că X_5 este $-\text{COOX}_{10}$ și X_{10} este *t*-butil** 35
57. Taxan conform revendicării 56, **caracterizat prin aceea că X_3 este 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.** 37
58. Taxan cu formula: 39



1 **caracterizat prin aceea că**

R_2 este benzoiloxi;

3 R_7 este hidroxi;

R_{10a} este $R_{10a}OCOO-$;

5 X_3 este heterociclo;

X_5 este $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$, sau $-CONHX_{10}$;

7 X_{10} este hidrocarbیل, hidrocarbیل substituit sau heterociclo; și

R_{10a} este hidrocarbیل, hidrocarbیل substituit sau heterociclo; și

9 Ac este acetil.

59. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** X_3 este 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.

60. Taxan conform revendicării 59, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.

61. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** X_3 este furil sau tienil.

62. Taxan conform revendicării 61, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, alchil C_1-C_8 , alchenil C_2-C_8 sau alchinil C_2-C_8 substituiți sau nesubstituiți, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este alchil C_1-C_8 , alchenil C_2-C_8 sau alchinil C_2-C_8 substituiți sau nesubstituiți.

63. Taxan conform revendicării 61, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.

64. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** R_{10a} este metil sau etil.

65. Taxan conform revendicării 64, **caracterizat prin aceea că** X_3 este 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.

66. Taxan conform revendicării 65, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, alchil C_1-C_8 , alchenil C_2-C_8 sau alchinil C_2-C_8 substituiți sau nesubstituiți, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este alchil C_1-C_8 , alchenil C_2-C_8 sau alchinil C_2-C_8 substituiți sau nesubstituiți.

67. Taxan conform revendicării 65, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.

68. Taxan conform revendicării 64, **caracterizat prin aceea că** X_3 este furil sau tienil.

69. Taxan conform revendicării 68, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, alchil C_1-C_8 , alchenil C_2-C_8 sau alchinil C_2-C_8 substituiți sau nesubstituiți, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este alchil C_1-C_8 , alchenil C_2-C_8 sau alchinil C_2-C_8 substituiți sau nesubstituiți.

70. Taxan conform revendicării 68, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.

71. Taxan conform revendicării 64, **caracterizat prin aceea că** X_3 este piridil.

72. Taxan conform revendicării 71, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, alchil C_1-C_8 , alchenil C_2-C_8 sau alchinil C_2-C_8 substituiți sau nesubstituiți, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este alchil C_1-C_8 , alchenil C_2-C_8 sau alchinil C_2-C_8 substituiți sau nesubstituiți.

73. Taxan conform revendicării 71, **caracterizat prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.

74. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** X_3 este furil sau tienil, R_{10a} este etil, și X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.

75. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** X_3 este 2-furil sau 2-tienil, R_{10a} este etil, X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.

76. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** X_3 este piridil, R_{10a} este metil sau etil, X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este *t*-butil.

77. Compoziție farmaceutică, caracterizată prin aceea că aceasta conține taxanul din revendicarea 2 și unul sau mai mulți diluanți, sau adjuvanți farmacologic acceptabili, inerti sau fiziologic activi.	1
78. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 77, caracterizată prin aceea că X_3 este 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.	3
79. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 78, caracterizată prin aceea că X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, alchil C_1-C_8 , alchenil C_2-C_8 sau alchinil C_2-C_8 , substituiți sau nesubstituiți, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este alchil C_1-C_8 , alchenil C_2-C_8 sau alchinil C_2-C_8 , substituiți sau nesubstituiți.	5
80. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 78, caracterizată prin aceea că X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este <i>t</i> -butil.	7
81. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 77, caracterizată prin aceea că R_{10a} este metil, etil sau propil.	9
82. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 81, caracterizată prin aceea că X_3 este 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil.	11
83. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 82, caracterizată prin aceea că X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, alchil C_1-C_8 , alchenil C_2-C_8 sau alchinil C_2-C_8 , substituiți sau nesubstituiți, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este alchil C_1-C_8 , alchenil C_2-C_8 sau alchinil C_2-C_8 substituiți sau nesubstituiți.	13
84. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 82, caracterizată prin aceea că X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este <i>t</i> -butil.	15
85. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 78, caracterizată prin aceea că X_3 este 2-furil, 3-furil, 2-tienil sau 3-tienil, R_{10a} este metil sau etil și X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este <i>t</i> -butil.	17
86. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 78, caracterizată prin aceea că X_3 este 2-furil sau 3-furil, R_{10a} este metil sau etil, și X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este <i>t</i> -butil.	19
87. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 78, caracterizată prin aceea că X_3 este 2-tienil sau 3-tienil, R_{10a} este metil sau etil, și X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este <i>t</i> -butil.	21
88. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 78, caracterizată prin aceea că X_3 este 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil, R_{10a} este metil sau etil, și X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este <i>t</i> -butil.	23
89. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 78, caracterizată prin aceea că X_3 este 2-furil sau 2-tienil, R_{10a} este metil, X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este <i>t</i> -butil.	25
90. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 78, caracterizată prin aceea că X_3 este 2-furil, R_{10a} este etil, X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este <i>t</i> -butil.	27
91. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 78, caracterizată prin aceea că X_3 este 2-tienil, R_{10a} este etil, X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este <i>t</i> -butil.	29
92. Compoziție farmaceutică, caracterizată prin aceea că aceasta conține taxanul din revendicarea 58 și unul sau mai mulți diluanți sau adjuvanți acceptabili farmacologic, inerti sau fiziologic activi.	31
93. Compoziție farmaceutică, caracterizată prin aceea că aceasta conține taxanul din revendicarea 61 și unul sau mai mulți diluanți sau adjuvanți acceptabili farmacologic, inerti sau fiziologic activi.	33
94. Compoziție farmaceutică pentru administrare orală, caracterizată prin aceea că aceasta conține taxanul din revendicarea 1 și cel puțin un purtător farmaceutic acceptabil.	35

95. Compoziție conform revendicării 94, **caracterizată prin aceea că** R_{10} este $R_{10a}OCO-$ și R_{10a} este alchil C_1-C_8 , alchenil C_2-C_8 sau alchinil C_2-C_8 substituiți sau nesubstituiți. 1
96. Compoziție conform revendicării 95, **caracterizată prin aceea că** X_3 este 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil. 3
97. Compoziție conform revendicării 96, **caracterizată prin aceea că** X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este *t*-butil. 5
98. Compoziție conform revendicării 97, **caracterizată prin aceea că** R_{10a} este metil, etil sau propil. 7
99. Compoziție farmaceutică conform revendicării 98, **caracterizată prin aceea că** X_3 este 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil, R_{10a} este metil sau etil, și X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil, sau X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este *t*-butil. 9
100. Compoziție farmaceutică conform revendicării 99, **caracterizată prin aceea că** X_3 este 2-furil sau 2-tienil, R_{10a} este etil, X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este *t*-butil. 11
101. Utilizarea compoziției farmaceutice conținând taxanul de la revendicarea 1 și cel puțin un purtător farmaceutic acceptabil pentru inhibarea creșterii tumorilor la un mamifer. 13
102. Utilizarea compoziției conținând taxanul de la revendicarea 58 și cel puțin un purtător farmaceutic acceptabil pentru inhibarea creșterii tumorilor la un mamifer. 15
103. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** R_{10a} este etil sau metil, X_3 este 2-tienil sau 3-tienil și X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este *t*-butil. 17
104. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** R_{10a} este etil sau metil, X_3 este 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil și X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este *t*-butil. 19
105. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** R_{10a} este etil sau metil, X_3 este 2-furil sau 3-furil și X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este *t*-butil. 21
106. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că**, R_{10a} este etil, X_3 este 2-furil sau 2-tienil și X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este 2-furil sau 2-tienil. 23
107. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** R_{10a} este etil, X_3 este 2-tienil și X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este 2-piridil, 3-piridil sau 4-piridil. 25
108. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** R_{10a} este etil, X_3 este 2-tienil sau 2-furil și X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este etil, izopropil sau izobutil. 27
109. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** R_{10a} este etil, X_3 este 2-tienil sau 2-furil și X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este *n*-propil. 29
110. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** R_{10a} este etil, X_3 este 2-tienil sau 2-furil și X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este butenil sau *trans*-propenil. 31
111. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** R_{10a} este etil, X_3 este 2-tienil sau 2-furil și X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este fenil. 33
112. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** R_{10a} este etil, X_3 este 2-tienil și X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este izobutenil. 35
113. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** R_{10a} este etil, X_3 este 3-furil sau 3-tienil și X_5 este $-COOX_{10}$ și X_{10} este izobutil. 37
114. Taxan conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** R_{10a} este etil, X_3 este 3-furil și X_5 este $-COX_{10}$ și X_{10} este *trans*-propenil. 39

