

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 3523

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.02.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.02.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/179669**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.03.2002**
(Věstník č. 3/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US01/03553**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/56564**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 407/12 A 61 K 31/381
C 07 D 409/12 A 61 K 31/4427
C 07 D 405/12 A 61 P 35/00
C 07 D 407/14
C 07 D 409/14
C 07 D 405/14
C 07 D 305/14
A 61 K 31/337

(71) Přihlašovatel:

**FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH
FOUNDATION, INC., Tallahassee, FL, US;**

(72) Původce:

Holton Robert A., Tallahassee, FL, US;

(74) Zástupce:

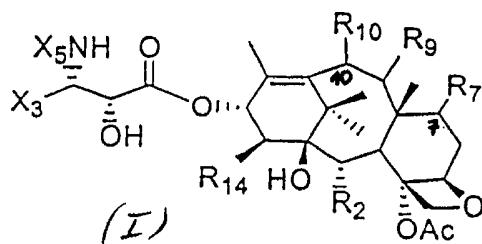
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Taxany s C10 heterosubstituovaným acetátem
jako protinádorové látky**

(57) Anotace:

Taxany obecného vzorce I mající heterosubstituovaný acetát jako substituent v poloze C10, hydroxy substituent v poloze c7 a celou řadu C2, C9, C14 a postranních substituentů.



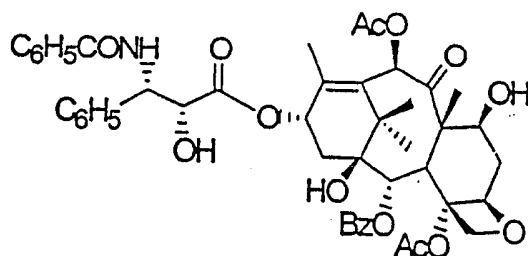
Taxany s C10 heterosubstituovaným acetátem jako protinádorové látky

Oblast techniky

Předkládaný vynález je zaměřen na nové taxany, které mají výjimečné použití jako protinádorové látky.

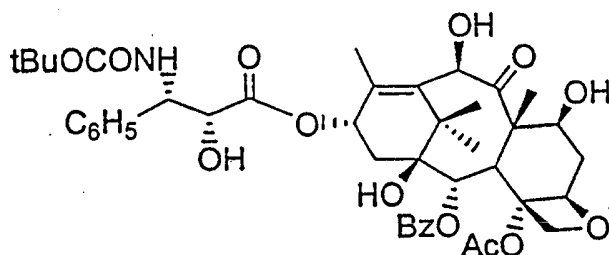
Dosavadní stav techniky

Taxanová rodina terpenů, jejíž členy jsou baccatin III a taxol, jsou předmětem výrazného zájmu v biologických i chemických oborech. Taxol sám o sobě je používán jako nádorová chemoterapeutická látka a má široké spektrum protinádorových aktivit. Taxol má 2'R, 3'S konfiguraci a následující strukturální vzorec:



kde Ac je acetyl.

Colin et al. zaznamenali v patentu US Patent 4814470, že určitá taxolová analoga mají signifikantně vyšší aktivitu než má taxol. Jeden z těchto analog, běžně nazývaný docetaxel, má následující strukturální vzorec:



Ačkoli taxol a docetaxel jsou užitečné chemoterapeutické látky, existují omezení jejich účinnosti, včetně omezené účinnosti proti určitým typům nádorů, a dále toxicity vůči jedincům, jsou-li tyto látky podávány v různých dávkách. Z tohoto důvodu zůstává potřeba dalších chemoterapeutických látek se zlepšenou účinností a nižší toxicitou.

Popis vynálezu

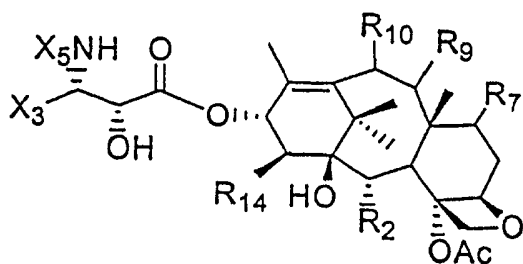
Mezi cíli předkládaného vynálezu je proto poskytnutí taxanů, které mají srovnatelnou protinádorovou účinnost jako taxol a docetaxel a příznivě nízký výskyt nežádoucích účinků. Tyto taxany mají obecně heterosubstituovaný acetátový substituent v poloze C-10, hydroxy substituent v poloze C-7 a spektrum C-3' substituentů.

Stručně řečeno je tedy předkládaný vynález zaměřen na taxanové preparáty jako takové, na farmaceutické preparáty obsahující taxan a farmaceuticky přijatelný nosič, a na způsoby podání.

Další cíle a rysy tohoto vynálezu budou částečně zřejmé z následující části.

Detailní popis přednostních forem vynálezu

V jedné formě předkládaného vynálezu odpovídají taxany, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, vzorci (1):



(1)

kde

R_2 je acyloxy;

R_7 je hydroxy;

R_9 je keto, hydroxy nebo acyloxy;

R_{10} je heterosubstituovaný acetát;

R_{14} je hydrido nebo hydroxy;

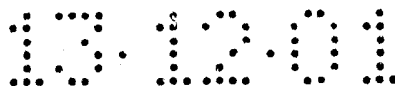
X_3 je substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, alkynyl, fenyl nebo heterocyklo;

X_5 je $-\text{COX}_{10}$, $-\text{COOX}_{10}$, nebo $-\text{COONHX}_{10}$;

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, nebo heterocyklo;

Ac je acetyl; a

R_7 , R_9 a R_{10} mají nezávisle alfa nebo beta stereochemickou konfiguraci.



V jedné formě vynálezu je R_2 ester ($R_{2a}C(O)O-$), karbamát ($R_{2a}R_{2b}NC(O)O-$), karbonát ($R_{2a}OC(O)O-$), nebo thiokarbamát ($R_{2a}SC(O)O-$), kde R_{2a} a R_{2b} jsou nezávisle vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heterocyklo. V přednostní formě vynálezu je R_2 ester ($R_{2a}C(O)O-$), kde R_{2a} je aryl nebo heteroaromatický kruh. V další přednostní formě vynálezu je R_2 ester ($R_{2a}C(O)O-$), kde R_{2a} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, furyl, thienyl nebo pyridyl. V jedné obzvláště přednostní formě vynálezu je R_2 benzoyloxy.

Zatímco R_9 je keto v jedné formě vynálezu, v dalších formách může mít R_9 alfa nebo beta stereochemickou konfiguraci, přednostně beta stereochemickou konfiguraci, a může být například alfa nebo beta hydroxy nebo alfa nebo beta acyloxy. Je-li například R_9 acyloxy, může být esterem ($R_{9a}C(O)O-$), karbamátem ($R_{9a}R_{9b}NC(O)O-$), karbonátem ($R_{9a}OC(O)O-$) nebo thiokarbamátem ($R_{9a}SC(O)O-$), kde R_{9a} a R_{9b} jsou nezávisle vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, nebo heterocyklický kruh. Pokud je R_9 esterem ($R_{9a}C(O)O-$), je R_{9a} substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaromatický kruh. Ještě přednostněji je R_9 esterem ($R_{9a}C(O)O-$), kde R_{9a} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, substituovaný nebo nesubstituovaný thienyl, substituovaný nebo nesubstituovaný pyridyl. V jedné formě vynálezu je R_9 ($R_{9a}C(O)O-$), kde R_{9a} je metyl, etyl, propyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický), butyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický), pentyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický) nebo hexyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický). V další formě vynálezu je R_9 ($R_{9a}C(O)O-$), kde R_{9a} je substituovaný metyl, substituovaný etyl, substituovaný propyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický), substituovaný butyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický), substituovaný pentyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický), nebo substituovaný hexyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický), kde substituent/y je/Jsou vybrány ze skupiny obsahující heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chráněnou hydroxy, keto, acyloxy, nitro, amino, amido, thiolovou, ketalovou, acetalovou, esterovou a éterovou skupinu, ale nikoli skupinu obsahující fosfor.

V jedné formě vynálezu je R_{10} $R_{10a}C(O)O-$, kde R_{10a} je heterosubstituovaný metyl, řečená heterosubstituovaná metylová skupina postrádá uhlíkový atom, který je v beta pozici relativně k uhlíkovému atomu, kterého je R_{10a} substituent. Heterosubstituovaný metyl je kovalentně navázán k alespoň jednomu heteroatomu volitelně

s vodíkem, kde heteroatom je například dusík, kyslík, křemík, fosfor, bór, síra nebo halogen. Heteroatom může být na druhou stranu substituován jinými atomy za vzniku heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chráněné hydroxy, oxy, acyloxy, nitro, amino, amido, thiolové, ketalové, acetalové, esterové nebo éterové skupiny. Příkladné R_{10} substituenty zahrnují $R_{10a}COO-$, kde R_{10a} je chlorometyl, hydroxymetyl, metoxymetyl, etoxymetyl, acetoxymetyl, acyloxymetyl, nebo metylthiometyl.

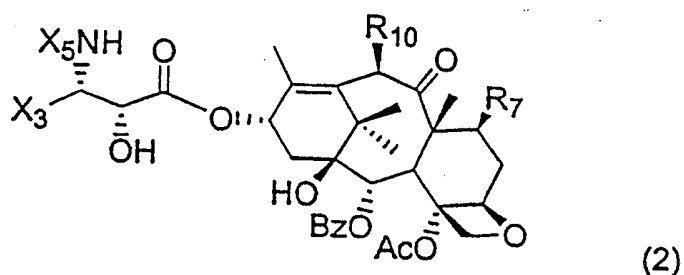
Příkladné X_3 substituenty zahrnují substituovaný nebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkynyl, substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaromatický kruh obsahující 5 nebo 6 atomů v kruhu a substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl. Příkladné přednostní X_3 substituenty zahrnují substituovaný nebo nesubstituovaný etyl, propyl, butyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl, izobutenyl, furyl, thienyl a pyridyl.

Příkladné X_5 substituenty zahrnují $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ nebo $-CONHX_{10}$, kde X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, fenyl nebo heteroaromatický kruh. Příkladné přednostní X_5 substituenty zahrnují $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ nebo $-CONHX_{10}$, kde X_{10} je (i) substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 až C_8 alkyl, jako jsou například nesubstituovaný metyl, etyl, propyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický), butyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický), pentyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický) nebo hexyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický); (ii) substituovaný nebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkenyl, jako jsou například nesubstituovaný ethenyl, propenyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický), butenyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický), pentenyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický) nebo hexenyl (nevětvený, větvený, nebo cyklický); (iii) substituovaný nebo nesubstituovaný C_2 až C_8 alkynyl, jako je například substituovaný nebo nesubstituovaný ethynyl, propynyl (nevětvený nebo větvený), butynyl (nevětvený nebo větvený), pentynyl (nevětvený nebo větvený) nebo hexynyl (nevětvený nebo větvený); (iv) substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl; nebo (v) substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaromatický kruh, jako jsou například furyl, thienyl nebo pyridyl, kde substituent(y) je/ještě vybrány ze skupiny obsahující heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chráněnou hydroxy, keto, acyloxy, nitro, amino, amido, thiolovou, ketalovou, acetalovou, esterovou a éterovou skupinu, ale nikoli skupinu obsahující fosfor.

V jedné formě předkládaného vynálezu odpovídá taxan strukturálnímu vzorci 1, X_5 je $-\text{COX}_{10}$, kde X_{10} je fenyl nebo $-\text{COOX}_{10}$, kde X_{10} je t-butoxykarbonyl, a R_{10} je $R_{10a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, kde R_{10a} je alkoxyethyl, přednostně metoxyethyl nebo etoxyethyl. V další formě předkládaného vynálezu odpovídá taxan strukturálnímu vzorci 1, X_5 je $-\text{COX}_{10}$, kde X_{10} je fenyl nebo $-\text{COOX}_{10}$, kde X_{10} je t-butoxykarbonyl, a R_{10} je $R_{10a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, kde R_{10a} je acyloxyethyl, přednostně acetyloxyethyl.

V další formě předkládaného vynálezu odpovídá taxan strukturálnímu vzorci 1, X_5 je $-\text{COX}_{10}$, kde X_{10} je fenyl nebo $-\text{COOX}_{10}$, kde X_{10} je t-butoxykarbonyl, a R_{10} je $R_{10a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, kde R_{10a} je alkoxyethyl, jako jsou například metoxyethyl nebo etoxyethyl, nebo aryloxyethyl, jako je například fenoxymethyl, a X_3 je heterocyklo. V další formě předkládaného vynálezu odpovídá taxan strukturálnímu vzorci 1, X_5 je $-\text{COX}_{10}$, kde X_{10} je fenyl nebo $-\text{COOX}_{10}$, kde X_{10} je t-butoxykarbonyl, a R_{10} je $R_{10a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, kde R_{10a} je acyloxyethyl, přednostně acetyloxyethyl, a X_3 je heterocyklo.

V jedné přednostní formě předkládaného vynálezu odpovídají taxany, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, následujícímu strukturálnímu vzorci (2)



kde

R_7 je hydroxy;

R_{10} je heterosubstituovaný acetát;

X_3 je substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, alkynyl, nebo heterocyklický kruh, kde alkyl obsahuje alespoň dva uhlíkové atomy;

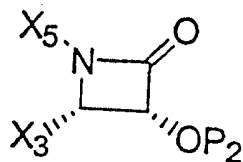
X_5 je $-\text{COX}_{10}$, $-\text{COOX}_{10}$, nebo $-\text{CONHX}_{10}$;

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, nebo heterocyklický kruh.

Například v této přednostní formě vynálezu, v které taxan odpovídá vzorci (2), může být R_{10} $R_{10a}\text{COO}-$, kde R_{10a} je heterosubstituovaný

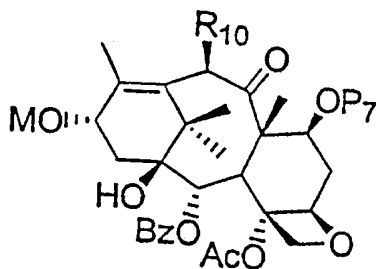
metyl, přednostněji heterosubstituovaný metyl, kde heterosubstituenty jsou vybrány ze skupiny obshující dusík, kyslík, křemík, fosfor, bór, síru nebo halogen, přednostněji heterosubstituovaný metyl, kde heterosubstituent je alkoxy nebo acyloxy. Zatímco R_{10a} je vybrán z této skupiny, je v jedné formě vynálezu X_3 vybrán ze substituovaného nebo nesubstituovaného alkylu, alkenylu, fenylu nebo heterocyklického kruhu, přednostněji ze substituovaného nebo nesubstituovaného alkenylu, fenylu nebo heterocyklického kruhu, ještě přednostněji ze substituovaného nebo nesubstituovaného fenylu nebo heterocyklického kruhu a ještě přednostněji z heterocyklického kruhu, jako jsou například furyl, thienyl nebo pyridyl. Zatímco R_{10a} a X_3 jsou vybrány z těchto skupin, je v jedné formě vynálezu X_5 vybráno z $-COX_{10}$, kde X_{10} je fenyl, alkyl nebo heterocyklo, přednostněji fenyl. Zatímco R_{10a} a X_3 jsou vybrány z těchto skupin, je X_5 v jedné formě vynálezu alternativně vybrán z $-COX_{10}$, kde X_{10} je fenyl, alkyl, nebo heterocyklický kruh, přednostněji fenyl, nebo je X_5 $-COOX_{10}$, kde X_{10} je alkyl, přednostně t-butyl. Mezi přednostnějšími formami vynálezu jsou proto taxany odpovídající vzorci 2, v kterých (i) X_5 je $-COOX_{10}$, kde X_{10} je tert-butyl nebo X_5 je $-COX_{10}$, kde X_{10} je fenyl, (ii) X_3 je substituovaný nebo nesubstituovaný cykloalkyl, alkenyl, fenyl nebo heterocyklický kruh, přednostněji substituovaný nebo nesubstituovaný izobutenyl, fenyl, furyl, thienyl nebo pyridyl, ještě přednostněji nesubstituovaný izobutenyl, furyl, thienyl nebo pyridyl a (iii) R_{7a} je alkoxyacetyl aryloxyacetyl nebo acyloxyacetyl.

Taxany mající obecný vzorec 1 mohou být získány reakcí β -laktamu s alkoxidem majícím taxanové tetracyklické jádro a C-13 metalický oxid jako substituent za vzniku sloučenin majících β -amido esterový substituent v poloze C-13 (jak je popsáno plně v patentu US Patent 5466834, autor Holton) s následným odstraněním hydroxy chránících skupin. β -Laktam má následující strukturální vzorec (3):



(3)

kde P_2 je hydroxy chránící skupina a X_3 a X_5 jsou stejné, jak bylo popsáno výše, a alkoxid má strukturální vzorec (4)



(4)

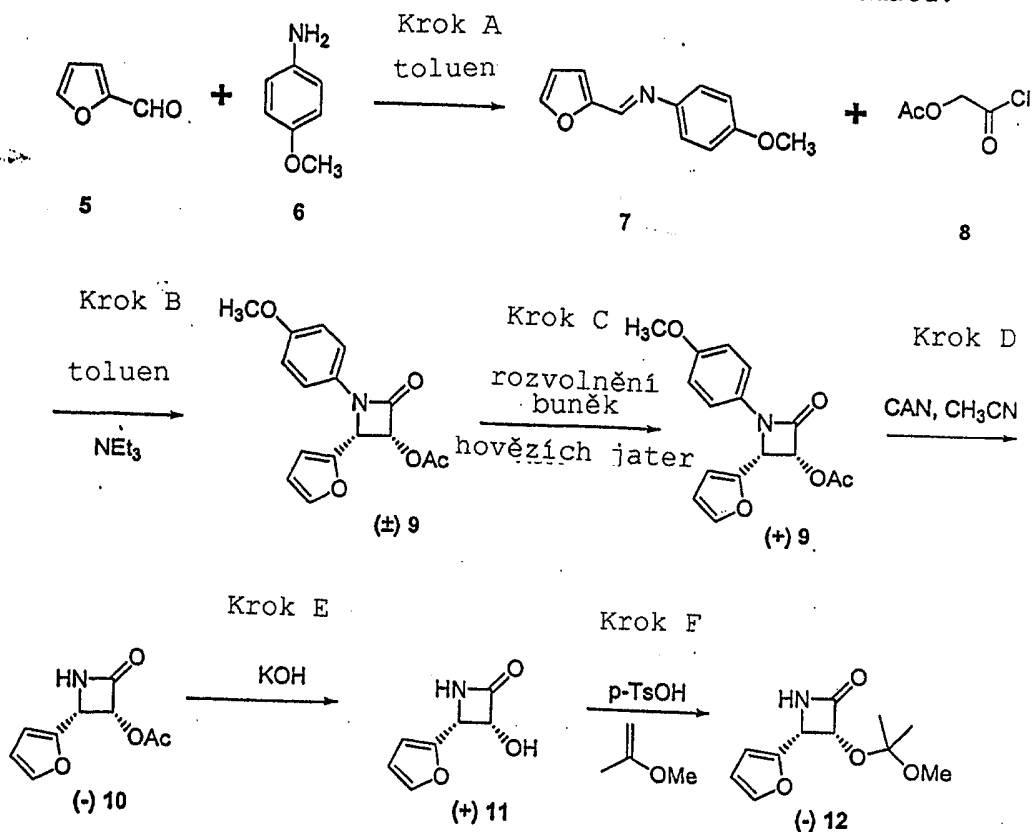
kde M je kov nebo amonium, P_7 je hydroxy chránící skupina a R_{10} je stejné, jak bylo popsáno výše. Alkoxid může být připraven z 10-deacetylbaecatinu III selektivní esterifikací C-10 hydroxylové skupiny a následnou protekcí C-7 hydroxylové skupiny (jak je popsáno plně v patentové přihlášce PCT Patent Application WO 99/09021, autoři Holton et al) s následnou reakcí s metalickým amidem.

Taxany mající obecný vzorec 1 mohou alternativně být získány reakcí β -laktamu s alkoxidem majícím taxanové tetracyklické jádro a C-13 metalický oxid jako substituent za vzniku sloučenin majících β -amido esterový substituent v poloze C-13 (jak je popsáno plně v patentu US Patent 5466834, autor Holton) s následnou deprotekcí C(10) hydroxy skupiny a reakcí s acylační látkou, jako je například alkoxyacetyl halid.

Deriváty 10-deacetylbaecatinu III mající alternativní substituenty v poloze C(2), C(9) a C(14), a postupy jejich přípravy jsou známy v oboru. Mohou být připraveny deriváty taxanu mající acyloxy substituenty jiné než benzoyloxy v poloze C(2), například, jak je popsáno v patentu autorů Holton et al. US Patent č. 5728725, nebo Kingston et al. US Patent č. 6002023. Mohou být připraveny taxany mající acyloxy nebo hydroxy substituenty v poloze C(9) na místo keto skupiny, například, jak je popsáno v patentu autorů Holton et al. US Patent č. 6011056 nebo Gunawardana et al. US Patent č. 5352806. Taxany mající beta hydroxy substituent v poloze C(14) mohou být připraveny z přirozeně se vyskytujícího 14-hydroxy -10-deacetylbaecatinu III.

Postupy přípravy a rezoluce β -laktamového výchozího materiálu jsou obecně dobře známy. β -Laktam může být například připraven, jak je popsáno v patentu US Patent č. 5430160, autor Holton, a výsledné enantiomerní směsi mohou být rozloženy stereoselektivní hydrolýzou za použití lipázy, nebo enzymu, jak je popsáno například v patentu Patel, US Patent č. 5879929, Patel, US Patent č. 5567614 nebo v jaterním homogenátu, jak je popsáno například v patentové

příhláše PCT č. 00/41204. V přednostní formě vynálezu, v které je β -laktam substituován furylem v pozici C(4), může být β -laktam připraven, jak je ilustrováno v následujícím reakčním schématu:



kde Ac je acetyl, NEt_3 je triethylamin, CAN je ceric amonium nitrát a p-TsOH je p-toluensulfonová kyselina. Rozvolnění buněk hovězích jater může být provedeno například zkombinováním enantiomerní β -laktamové směsi se suspenzí hovězích jater (připraveny například přidáním 20 g zmražených hovězích jater do míchače a poté přidáním pufru o pH 8 za vzniku celkového objemu 1l).

Sloučeniny, které jsou definované vzorcem 1 předkládaného vynálezu, jsou užitečné pro inhibici nádorového růstu u savců včetně člověka, a jsou přednostně podávány ve formě farmaceutického preparátu obsahujícího účinné protinádorové množství sloučeniny předkládaného vynálezu v kombinaci s alespoň jedním farmaceuticky nebo farmakologicky přijatelným nosičem. Nosič, také známý v oboru jako excipientní látka, vehikulum, pomocná, adjuvantní nebo ředící látka, je jakákoli látka, která je farmaceuticky inertní, udílí vhodnou konzistenci, nebo tvoří preparát, a nesnižuje terapeutickou

účinnost protinádorových sloučenin. Nosič je "farmaceuticky nebo farmakologicky přijatelný", pokud není zdrojem nežádoucích, alergických nebo jiných nepříznivých reakcí po podání savci nebo člověku.

Farmaceutické preparáty obsahující protinádorové sloučeniny předkládaného vynálezu mohou být formulovány jakýmkoli konvenčním způsobem. Správná formulace je závislá na zvoleném způsobu podání. Preparáty vynálezu mohou být formulovány pro jakýkoli způsob podání, pokud je cílová tkáň dostupná tímto způsobem. Vhodné způsoby podání zahrnují, ale nejsou omezeny na perorální, parenterální (například intravenózní, intraarteriální, subkutánní, rektální, subkutánní, intramuskulární, intraorbitální, intrakapsulární, intraspinální, intraperitoneální nebo intrasternální), topické (nazální, transdermální, intraokulární), intravezikální, intrathekální, enterální, plicní, intralymfatické, intrakavitální, vaginální, transuretrální, intradermální, aurální, intramamární, bukalní, ortotopické, intratracheální, intralézni, perkutánní, endoskopické, transmukózní, sublingvální a intestinální podání.

Farmaceuticky přijatelné nosiče pro použití v preparátech předkládaného vynálezu jsou dobře známy běžně zkušeným osobám a jsou vybrány na základě celé řady faktorů, jako jsou konkrétní použité protinádorové sloučeniny a její koncentrace, stabilita a zamýšlená biodostupnost; onemocnění, porucha nebo stav, které mají být léčeny preparátem; jedinec, jeho věk, velikost a celkový stav a způsob podání. Vhodné nosiče jsou snadno určeny osobou běžně zkušenou v oboru (viz například JG Nairn v: Remington's Pharmaceutical Science (A. Genaro ed.) Mack Publishing Co., Easton, Pa., (1985, str. 1492-1517, jejichž obsah je tímto začleněn jako reference).

Preparáty jsou přednostně formulovány jako tablety, disperzovatelné prášky, pilulky, kapsle, želatinové kapsle, gely, lipozómy, granule, roztoky, suspenze, emulze, sirupy, elixíry, pastilky, dražé, pokroutky, nebo jakékoli jiné dávkové formy, které mohou být podávány perorálně. Techniky a preparáty pro tvorbu perorálních dávkových forem užitečných v předkládaném vynálezu jsou popsány v následujících referencích: 7 Modern Pharmaceuticals, Kapitoly 9 a 10 (Banker a Rhodes, Editors, 1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); a Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2. vydání (1976).

Preparáty vynálezu pro perorální podání obsahují účinné protinádorové množství sloučeniny vynálezu ve farmaceuticky

přijatelném nosiči. Vhodné nosiče pro pevné dávkové formy zahrnují cukry, škroby a další konvenční substance zahrnující laktózu, talek, sacharózu, želatinu, karboxymethylcelulózu, agar, manitol, sorbitol, calcium fosfát, uhličitan vápenatý, uhličitan sodný, kaolin, alginovou kyselinu, akácii, kukuřičný škrob, bramborový škrob, sacharin sodný, uhličitan hořečnatý, tragakant, mikrokrytalickou celulózu, koloidní silikon dioxid, sodnou kroskarmelózu, talek, stearát hořečnatý a kyselinu stearovou. Tyto pevné dávkové formy mohou být dále nepotažené, nebo mohou být potažené známými technikami; například za účelem zpoždění dezintegrace a absorpce.

Protinádorové sloučeniny předkládaného vynálezu jsou také přednostně formulovány pro parenterální podání, například jsou formulovány pro injekce cestou intravenózní, intraarteriální, subkutánní, rektální, subkutánní, intramuskulární, intraorbitální, intrakapsulární, intraspinální, intraperitoneální nebo intrasternální. Preparáty vynálezu pro parenterální podání obsahují účinné protinádorové množství protinádorové sloučeniny ve farmaceuticky přijatelném nosiči. Dávkové formy vhodné pro parenterální podání zahrnují roztoky, suspenze, disperze, emulze nebo jakoukoli jinou dávkovou formu, která může být podána parenterálně. Techniky a preparáty pro tvorbu parenterálních dávkových forem jsou známy v oboru.

Vhodné nosiče používané k formulaci tekutých dávkových forem pro perorální nebo parenterální podání zahrnují nevodná, farmaceuticky přijatelná polární rozpouštědla, jako jsou oleje, alkoholy, amidy, estery, étery, ketony, uhlovodíky a jejich směsi, stejně tak jako vodu, roztoky solí, roztoky dextrózy (například DW5), elektrolytové roztoky, nebo jakoukoli jinou vodnou farmaceuticky přijatelnou tekutinu.

Vhodná nevodná, farmaceuticky přijatelná polární rozpouštědla zahrnují, ale nejsou omezena na alkoholy (například α -glycerol formal, β -glycerol formal, 1,3-butylenglykol, alifatické nebo aromatické alkoholy mající 2-30 uhlíkových atomů, jako jsou například metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, t-butanol, hexanol, octanol, amylen hydrát, benzyl alkohol, glycerin (glycerol), glykol, hexylen glykol, tetrahydrofurfuryl alkohol, laurylalkohol, cetyl alkohol nebo stearylalkohol, estery mastných kyselin nebo mastné alkoholy, jako jsou například polyalkylen glykoly (například polypropylen glykol, polyetylen glykol), sorbitan, sacharóza a cholesterol); amidy (například dimethylacetamid (DMA), benzyl benzoát DMA, dimethylformamid, N-(β -hydroxyetyl)-

laktamid, N,N-dimetylacetamid amidy, 2-pyrolidinony, 1-metyl-2-pyrolidinon nebo polyvinylpyrolidon); estery (například 1-metyl-2-pyrolidinon, 2-pyrolidinon, acetátové estery, jako jsou například monoacetin, diacetin a triacetin, alifatické nebo aromatické estery, jako jsou například etylkaprylát nebo oktanoát, alkyl oleát, benzyl benzoát, benzyl acetát, dimetylsulfoxid (DMSO), estery glycerolu, jako jsou například mono-di, nebo tri-glycerylcitráty nebo tartaráty, etyl benzoát, etyl acetát, etyl karbonát, etyl laktát, etyl oleát, estery mastných kyselin sorbitanu, z mastných kyselin odvozené PEG estery, glyceryl monostearát, glyceridové estery, jako jsou například mono, di nebo triglyceridy, estery mastných kyselin, jako je například izopropyl myristát, z mastných kyselin odvozené PEG estery, jako jsou například PEG hydroxyoleát a PEG-hydroxystearát, N-metylpyrolidon, pluronic 60, polyoxyetylen sorbitol olejové polyestery, jako jsou například poly(etoxylované)₃₀₋₆₀ sorbitol poly(oleát)₂₋₄, poly(oxyetylen)₁₅₋₂₀ monooleát, poly(oxyetylen)₁₅₋₂₀ mono 12-hydroxystearát a poly(oxyetylen)₁₅₋₂₀ mono ricinoleát, polyoxyetylen sorbitanové estery, jako jsou například polyoxyetylen sorbitan monooleát, polyoxyetylen sorbitan monopalmitát, polyoxyetylen sorbitan monolaurát, polyoxyetylen sorbitan monostearát a Polysorbát® 20, 40, 60 nebo 80 od společnosti ICI Americas, Wilmington, DE, polyvinylpyrolidon, alkylenoxy modifikované estery mastných kyselin, jako jsou polyoxyl 40 hydrogenované ricinové oleje (např. roztok Cremophor® EL, nebo roztok Cremophor® RH 40), sacharidové estery mastných kyselin (tj. kondenzační produkt monosacharidu (např. pentoz, jako jsou riboza, ribuloza, arabinoza, xyloza, lyxoza a xyluloza, hexoz, jako jsou glukosa, fruktoza, galaktoza, manosa a sorboza, triózy, tetrózy, heptózy a októzy), disacharidu (například sacharóza, maltóza, laktóza, a threalóza), nebo oligosacharidu nebo jeho směsi s C₄-C₂₂ mastou(ými) kyselinou(ami) (například nasycené mastné kyseliny, jako jsou například kyselina kaprylová, kyselina kaprová, kyselina laurová, kyselina myristová, kyselina palmitová a kyselina stearová, a nenasycené mastné kyseliny, jako jsou například kyselina palmitová, kyselina olejová, kyselina elaidová, kyselina eruková a kyselina linoleová), nebo steroidní estery); alkylové, arylové nebo cyklické étery mající 2-30 uhlíkových atomů (například dietyléter, tetrahydrofuran, dimetylizosorbid, dietylglykol monoetyl éter); glykofurol (tetrahydrofurfuryl alkohol polyetylen glykol éter); ketony mající 3-30 uhlíkových atomů (například aceton, metyl etyl keton, metyl izobutyl keton; alifatické, cykloalifatické nebo aromatické uhlovodíky mající 4-30 uhlíkových atomů (například benzen, cyklohexan, dichlormetan, dioxolany, hexan, n-dekan, n-

dodekan, n-hexan, sulfolan, tertrametylensulfon, tetrametylensulfoxid, toluen, dimetylsulfoxid (DMSO), nebo tetrametylensulfoxid); oleje minerálního, rostlinného, živočišného esenciálního nebo syntetického původu (například minerální oleje, jako jsou například alifatické uhlovodíky nebo uhlovodíky voskového charakteru, aromatické uhlovodíky, smíšené alifatické a aromatické uhlovodíky, a rafinovaný parafinový olej, rostlinné oleje, jako jsou například olej lněný, tonkový, světlicový, sójový, ricinový, z bavlněných semínek, podzemnicový, řepkový, kokosový, palmový, olivový, kukuřičný, z kukuřičných semínek, sezamový, persikový, nebo z burských oříšků, a glyceridy, jako jsou například mono, di, nebo triglyceridy, živočišné oleje, jako jsou například rybí, z mořských ryb, vorvaní, z jater tresek, haliverový, skvalenový a skvalanový, a olej ze žraločích jater, olejové oleje a poloxyetylovaný ricinový olej); alkylové nebo arylové halidy mající 1-30 uhlíkových atomů a volitelně více než jeden halogenový substituent; metylen chlorid; monoetanolamin; petrol benzin; trolamin; omega-3 polynenasycené mastné kyseliny (například alfa linolenová kyselina, eikosapentaneová kyselina, dokosapentaneová kyselina, nebo dokosahehexaneová kyselina); polyglykolový ester 12-hydroxystearové kyseliny a polyetylen glykol (Solutol® HS-15 od společnosti BASF, Ludwigshafen, Německo); polyoxyetylenový glycerol; laurát sodný; oleát sodný; nebo sorbitan monooleát.

Osobám znalým oboru jsou dobře známa další farmaceuticky přijatelná rozpouštědla pro použití ve vynálezu, která jsou identifikována v The Chemotherapy Source Book (Williams a Wilkens Publishing), The Handbook of Pharmaceutical Excipients (American Pharmaceutical Association, Washington D.C., a The Pharmaceutical Society of Great Britain, Londýn, Anglie, 1968), Modern Pharmaceutics, (G Banker et al. eds., 3rd ed) (Marcel Dekker, Inc, New York, New York, 1995), The Pharmaceutical Basis of Therapeutics (Goodman a 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, Easto, PA, 1995), The United States Pharmacopeia 24, The National Formulary 19, (National Publishing, Philadelphia, PA, 2000), A.J. Spiegel et al., a Use of Non-aqueous Solvents in Parenteral Products, Journal of Pharmaceutical Sciences, Sv. 52, č. 10, str. 917-927 (1963). Přednostní rozpouštědla zahrnují rozpouštědla, o kterých je známo, že stabilizují protinádorové sloučeniny, jako jsou například oleje bohaté na triglyceridy, například světlicový olej, sójový olej, nebo jejich směsi, a alkylenoxy modifikované estery

mastných kyselin, jako jsou například polyoxyl 40 hydrogenovaný ricinový olej a polyoxyetylované ricinové oleje (například roztok Cremophor® EL nebo roztok Cremophor® RH 40). Komerčně dostupné triglyceridy zahrnují Intralipid®, emulzifikovaný sójový olej (Kabi-Pharmacia Inc., Švédsko), emulzi Nutralipid® (McGaw, Irvine, Kalifornie), Liposyn® II 20% emulze (20% tuková emulze obsahující 100 mg světlicového oleje, 100 mg sójového oleje, 12 mg vaječných fosfatidů, a 25 mg glycerinu na mg roztoku; Abbott Laboratories, Chicago, Illinois), Liposyn® III 2% emulze (2% tuková emulze obsahující 100 mg světlicového oleje, 100 mg sójového oleje, 12 mg vaječných fosfatidů, a 25 mg glycerinu na mg roztoku; Abbott Laboratories, Chicago, Illinois), deriváty přirozeného nebo syntetického glycerolu obsahující dokosaheptaenoylovou skupinu v koncentracích mezi 25% a 100% váhově na základě celkového obsahu mastných kyselin (Dhasco® (od Martek Biosciences Corp., Columbia, MD), DHA Maguro® (od společnosti Daito Enterprises, Los Angeles, CA), Soyacal® a Travelulsion®). Etanol je přednostní rozpouštědlo pro použití na rozpuštění protinádorové sloučeniny za vzniku roztoků, emulzí a podobně.

V preparátech, které jsou předmětem vynálezu, mohou být obsaženy další méně významné komponenty pro celou řadu účelů dobře známých ve farmaceutickém průmyslu. Tyto komponenty propůjčují hlavně vlastnosti, které zvyšují zadržování protinádorové sloučeniny v místě podání, chrání stabilitu preparátu, kontrolují pH, usnadňují zpracování protinádorové sloučeniny do farmaceutických preparátů, a podobně. Každá z těchto sloučenin může být přítomna přednostně v množství menším než 15 váhových % z celkového složení, přednostněji v množství menším než 5 váhových % z celkového složení, a nejpřednostněji v množství menším než 0,5 váhových % z celkového složení. Některé komponenty, jako jsou například plnicí látky nebo látky ředící mohou tvořit až 90 váhových % z celkového složení, jak je dobře známo v oboru tvorby léků. Taková aditiva zahrnují kryoprotektivní látky k zabránění reprecipitace taxanu, povrchově aktivní, zvlhčující nebo emulzifikující látky (například lecitin, polysorbát 80, Tween® 80, pluronic 60, polyoxyetylen stearát), konzervační látky (například etyl-p-hydroxybenzoát), mikrobiální konzervační látky (například benzyl alkohol, fenol, m-kresol, chlorobutanol, sorbová kyselina, thimerosal a paraben), látky upravující pH, nebo pufrující látky (například kyseliny, zásady, octan sodný, sorbitan monolaurát), látky pro úpravu osmolarity (například glycerin), zahušťující látky (například aluminium stearát, kyselina stearová, cetyl alkohol, stearyl alkohol, guarová

guma, metylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, tristearin, estery cetylóvé vosku, polyetylen glykol), kolorující látky, barviva, látky pomáhající průtoku, netěkavé silikony (například cyklometikon), jílovité látky (například bentonity), adhezíva, látky zvyšující objem, dochucující látky, sladící látky, adsorbenty, plnicí látky, (například cukry, jako jsou laktóza, sacharóza, manitol nebo sorbitol, celulóza nebo kalcium fosfát), ředící látky (například voda, solný roztok, elektrolytové roztoky), vazebné látky (například škroby, jako jsou například kukuřičný škrob, pšeničný škrob, rýžový škrob nebo bramborový škrob, želatina, tragakantová guma, metyl celulóza, hydroxypropyl metylcelulóza, karboxymetyl celulóza sodná, polyvinylpyrolidon, cukry, polymery, akácie), dezintegrační látky (například škroby, jako jsou kukuřičný škrob, pšeničný škrob, rýžový škrob, bramborový škrob nebo karboxymetylový škrob, zesíťovaný polyvinyl pyrolidon, agar, alginová kyselina nebo její soli, jako jsou například alginát sodný sodná kroskarmelóza nebo krosprovidon), lubrikační látky (například silika, talek, stearová kyselina nebo jejich soli, jako jsou například magnézium stearát nebo polyetylen glykol), potahující látky (například koncentrované roztoky cukru zahrnující arabskou gumu, talek, polyvinyl pyrolidon, karbopol gel, polyetylen glykol nebo titan dioxid), a antioxidantia (například metabisulfit sodný, bisulfit sodný, sulfit sodný, dextróza, fenoly a thiofenoly).

V přednostní formě vynálezu obsahuje farmaceutický preparát, který je předmětem vynálezu, alespoň jedno nevodné, farmaceuticky přijatelné rozpouštědlo a protinádorovou sloučeninu mající rozpustnost v etanolu alespoň 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700 nebo 800 mg/ml. Ačkoli to není podloženo specifickou teorií, věří se, že rozpustnost protinádorové sloučeniny v etanolu může být v přímém vztahu k její účinnosti. Protinádorová sloučenina může být také schopná krystalizace z roztoku. Jinými slovy, může být krystalická protinádorová sloučenina, jako je například sloučenina 1393, rozpuštěna v rozpouštědle za vzniku roztoku a poté rekrystalizována po odpaření rozpouštědla bez tvorby jakékoli amorfní protinádorové sloučeniny. Je také preferováno, aby protinádorová sloučenina měla hodnotu ID50 (tj. koncentraci léku vedoucí k 50% inhibici tvorby kolonií) alespoň 4,5,6,7,8,9 nebo 10 krát nižší než je tomu u paclitaxelu při měření protokolu uvedeného v příkladech provedení vynálezu.

Podání dávkové formy těmito cestami může být kontinuální nebo intermitentní, závisující například na fyziologickém stavu pacienta,

zdali účel podání je terapeutický nebo profylaktický a další faktory známé a posouditelné osobou zkušenou v oboru. Dávkování a režimy pro podání farmaceutických preparátů, které jsou předmětem vynálezu, mohou být snadno určeny osobami běžně znalými v léčbě nádorových onemocnění. Je rozuměno, že dávkování protinádorových sloučenin bude závislá na věku, pohlaví, zdraví a hmotnosti recipienta, typu souběžné terapie, pokud je podávána, frekvenci podávání terapie a charakteru požadovaného efektu. Pro jakýkoli způsob podání bude skutečné množství dopravené protinádorové sloučeniny, stejně tak jako dávkovací schéma nezbytné k dosažení výhodných účinků popsaných zde, také záviset částečně na takových faktorech, jako je například biodostupnost protinádorové sloučeniny, onemocnění, které má být léčeno, požadovaná terapeutická dávka a další faktory, které jsou známé osobám znalým oboru. Dávka podávaná živočichovi, obzvláště člověku, v kontextu předkládaného vynálezu by měla být dostatečná k účinku požadované terapeutické odpovědi u živočicha po dostatečnou dobu. Účinné množství protinádorové sloučeniny, ať už podané perorálně nebo jiným způsobem, v jakémkoli množství, které by vedlo k požadované terapeutické odpovědi, je-li podané tímto způsobem. Preparáty pro perorální podání jsou přednostně připraveny takovým způsobem, že jedna dávka v jednom nebo více preparátech obsahuje alespoň 20 mg protinádorové sloučeniny na m^2 povrchu těla pacienta, nebo alespoň 50, 100, 150, 200, 300, 400 nebo 500 mg protinádorové sloučeniny na m^2 povrchu těla pacienta, kde průměrná plocha těla člověka je $1,8 m^2$. Jedna dávka preparátu pro perorální podání obsahuje přednostně od zhruba 20 do zhruba 600 mg protinádorové sloučeniny a m^2 povrchu těla pacienta, přednostněji od zhruba 25 do zhruba 400 mg/m^2 , dokonce přednostněji od zhruba 40 do zhruba 300 mg/m^2 , a dokonce ještě přednostněji od zhruba 50 do zhruba 200 mg/m^2 . Preparáty pro parenterální podání jsou přednostně připraveny takovým způsobem, že jedna dávka obsahuje alespoň 20 mg protinádorové sloučeniny na m^2 povrchu těla pacienta, nebo alespoň 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400 nebo 500 mg protinádorové sloučeniny na m^2 povrchu těla pacienta. Jedna dávka v jednom nebo více parenterálních preparátech obsahuje přednostně od zhruba 20 do zhruba 500 mg protinádorové sloučeniny na m^2 povrchu těla pacienta, přednostněji od zhruba 40 do zhruba 400 mg/m^2 , a dokonce ještě přednostněji od zhruba 60 do zhruba 350 mg/m^2 . Dávkování se však může lišit v závislosti na dávkovacím schématu, které může být upraveno podle potřeby, aby bylo možnou dosáhnout požadovaného terapeutického efektu. Mělo by být poznamenáno, že rozmezí účinných dávek zde uvedených není zamýšleno, aby došlo k omezení vynálezu a představuje přednostní dávkové rozmezí. Nejpřednostnější dávkování může být upraveno podle

konkrétního jedince, jak je rozuměno a může být určeno osobou běžně znalou oboru bez nepatřičného experimentování.

Koncentrace protinádorové sloučeniny v tekutém farmaceutickém preparátu je přednostně mezi zhruba 0,01 mg a zhruba 10 mg na ml preparátu, přednostněji mezi zhruba 0,1 mg a zhruba 7 mg na ml, dokonce přednostněji mezi zhruba 0,5 mg a zhruba 5 mg na ml, a nejpřednostněji mezi zhruba 1,5 mg a zhruba 4 mg na ml. Obecně jsou preferovány jsou relativně nízké koncentrace, protože protinádorová sloučenina je nejrozpustnější v roztoku při nízkých koncentracích. Koncentrace protinádorové sloučeniny v pevném farmaceutickém preparátu pro perorální podání je přednostně mezi zhruba 5 váhovými % a zhruba 50 váhovými % celkové váhy preparátu, přednostněji mezi zhruba 8 váhovými % a zhruba 40 váhovými % celkové váhy preparátu a nejpřednostněji mezi zhruba 10 váhovými % a zhruba 30 váhovými %.

V jedné formě preparátu jsou roztoky pro perorální podání připraveny rozpuštěním protinádorové sloučeniny v jakémkoli farmaceuticky přijatelném rozpouštědle schopném rozpustit sloučeninu (například etanol nebo metylen chlorid) za vzniku roztoku. Vhodný objem nosiče, který je roztokem, jako je například roztok Cremophor® EL, je přidán k roztoku při promíchávání za vzniku farmaceuticky přijatelného roztoku pro perorální podání pacientovi. Takové roztoky mohou být, pokud je to požadováno, formulovány, aby obsahovaly minimální množství etanolu, nebo aby etanol neobsahovaly vůbec. O etanolu je známo, že způsobuje nežádoucí fyziologické účinky, pokud je podán v určitých koncentracích v perorálních preparátech.

V další formě vynálezu jsou prášky nebo tablety pro perorální podání připraveny rozpuštěním protinádorové sloučeniny v jakémkoli farmaceuticky přijatelném rozpouštědle schopným rozpustit sloučeninu (například etanol nebo metylen chlorid) za vzniku roztoku. Rozpouštědlo může být volitelně schopné odpaření, je-li roztok vysušen pod vakuem. K roztoku může být přidán další nosič před vysušením, jako je například roztok Cremophor® EL. Výsledný roztok je poté vysušen pod vakuem za vzniku skloviny. Sklovina je poté smíšena s vazebnou látkou za vzniku prášku. Prášek může být smíšen s plnicími látkami nebo dalšími tabletovacími látkami a zpracován za vzniku tablety pro perorální podání pacientovi. Prášek může být také pro perorální podání přidán k jakémukoli tekutému nosiči, jak popsáno výše, za vzniku roztoku, emulze, suspenze nebo podobně pro perorální podání.

Emulze pro parenterální podání může být připravena rozpuštěním protinádorové sloučeniny v jakémkoli farmaceuticky přijatelném rozpouštědle schopném rozpustit sloučeninu (například etanol nebo metylen chlorid) za vzniku roztoku. K roztoku je přidán za promíchávání příslušný objem nosiče, který je emulzí, jako je například emulze Liposyn® II nebo Liposyn® III za vzniku farmaceuticky přijatelné emulze pro parenterální podání pacientovi. Pokud je vyžadováno, mohou být takové emulze formulovány, aby obsahovaly minimální množství etanolu nebo roztoku Cremophor®, nebo aby etanol nebo roztok Cremophor® neobsahovaly vůbec. O etanolu a roztoku Cremophor® je známo, že způsobuje nežádoucí fyziologické účinky, pokud je podán v určitých koncentracích v parenterálních preparátech.

Roztoky pro parenterální podání mohou být připraveny rozpuštěním protinádorové sloučeniny v jakémkoli farmaceuticky přijatelném rozpouštědle schopném rozpustit sloučeninu (například etanol nebo metylen chlorid) za vzniku roztoku. Vhodný objem nosiče, který je roztokem, jako je například roztok Cremophor®, je přidán k roztoku při promíchávání za vzniku farmaceuticky přijatelného roztoku pro perorální podání pacientovi. Takové roztoky mohou být, pokud je to požadováno, formulovány, aby obsahovaly minimální množství etanolu nebo roztoku Cremophor®, nebo aby etanol nebo roztok Cremophor® neobsahovaly vůbec. O etanolu a roztoku Cremophor® je známo, že způsobuje nežádoucí fyziologické účinky, pokud je podán v určitých koncentracích v parenterálních preparátech.

Pokud je to požadováno, mohou být emulze nebo roztoky popsané výše pro orální nebo parenterální podání připraveny v IV sáčcích, vialkách nebo jiných konvenčních nádobkách v koncentrované formě a naředěné jakoukoli farmaceuticky přijatelnou tekutinou, jako je například solný roztok, za vzniku přijatelné koncentrace taxanu před použitím, jak je známo v oboru.

Definice

Termíny "uhlovodík" a "hydrokarbyl", jak jsou používány zde popisují organické sloučeniny nebo radikály skládající se exkluzivně z uhlíku a vodíku. Tyto skupiny zahrnují alkyl, alkenyl, alkynyl a aryl. Tyto skupiny také zahrnují alkyl, alkenyl, alkynyl a aryl substituované dalšími alifatickými nebo cyklickými skupinami, jako jsou například alkaryl, alkeranyl a alkynaryl. Pokud není uvedeno jinak, obsahují tyto skupiny přednostně 1 až 20 uhlíkových atomů.

"Substituované hydrokarbylové" skupiny zde popsané jsou hydrokarbylové skupiny, které jsou substituovány alespoň jedním atomem jiným než je uhlík, včetně skupin, v kterých je uhlíkový atom řetězce substituován heteroatomem, jako jsou například atomy dusíku, kyslíku, křemíku, fosforu, bóru, síry nebo halogenu. Tyto substituenty zahrnují halogen, heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chráněné hydroxy, keto, acyl, acyloxy, nitro, amino, amido, nitro, kyano, thiol, ketal, acetal, estery a étery.

Termín "heteroatom" znamená atomy jiné než uhlík a vodík.

"Heterosubstituované metylové" skupiny zde popsané jsou metylové skupiny, v kterých je uhlíkový atom kovalentně navázán k alespoň jednomu heteroatomu a volitelně s vodíkem, kde heteroatom je například dusík, kyslík, křemík, fosfor, bór, síra nebo halogen. Heteroatom může být na druhou stranu substituován jinými atomy za vzniku heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chráněné hydroxy, oxy, acyloxy, nitro, amino, amido, thiolové, ketalové, acetalové, esterové nebo éterové skupiny.

"Heterosubstituované acetátové skupiny" skupiny zde popsané jsou acetátové skupiny, v kterých je uhlíkový atom metylové skupiny kovalentně navázán k alespoň jednomu heteroatomu a volitelně s vodíkem, kde heteroatom je například dusík, kyslík, křemík, fosfor, bór, síra nebo halogen. Heteroatom může být na druhou stranu substituován jinými atomy za vzniku heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chráněné hydroxy, oxy, acyloxy, nitro, amino, amido, thiolové, ketalové, acetalové, esterové nebo éterové skupiny.

Pokud není jinak uvedeno, jsou alkylové skupiny zde popsané přednostně nižší alkyl obsahující od jednoho do osmi uhlíkových atomů v hlavním řetězci a do 20 uhlíkových atomů. Mohou být nevětvené nebo větvené, nebo cyklické a zahrnují metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, hexyl a podobně.

Pokud není jinak uvedeno, jsou alkenylové skupiny zde popsané přednostně nižší alkenyl obsahující od dvou do osmi uhlíkových atomů v hlavním řetězci a do 20 uhlíkových atomů. Mohou být nevětvené nebo větvené, nebo cyklické a zahrnují etenyl, propenyl, izopropenyl, butenyl, hexenyl a podobně.

Pokud není jinak uvedeno, jsou alkynylové skupiny zde popsány přednostně nižší alkynyl obsahující od dvou do osmi uhlíkových atomů v hlavním řetězci a do 20 uhlíkových atomů. Mohou být nevětvené nebo větvené a zahrnují etynyl, propynyl, butynyl, izobutynyl, hexynyl a podobně.

Termíny "aryl" nebo "ar", jak jsou zde používány samotné nebo jako součást jiné skupiny, označují volitelně substituované homocyklické aromatické skupiny, přednostně monocyklické nebo bicyklické skupiny obsahující od 6 do 12 uhlíků v části kruhu, jako jsou například fenyl, bifenyl, naftyl, substituovaný fenyl, substituovaný bifenyl nebo substituovaný naftyl. Fenyl a substituovaný fenyl jsou přednostnějším arylem.

Termíny "halogen" nebo "halo", jak jsou používány zde samotné nebo jako součást jiné skupiny, se týkají chlóru, brómu, fluóru a jódu.

Termíny "heterocyklo" nebo "heterocyklický", jak jsou používány zde samotné nebo jako součást jiné skupiny, označují volitelně substituované, plně nasycené nebo nenasycené, monocyklické nebo bicyklické, aromatické nebo nearomatické skupiny mající alespoň jeden heteroatom v alespoň jednom kruhu a přednostně 5 nebo 6 atomů v každém kruhu. Heterocyklická skupina má v kruhu přednostně 1 nebo 2 kyslíkové atomy, 1 nebo 2 atomy síry, a/nebo 1 až 4 dusíkové atomy a může být navázána ke zbytku molekuly přes uhlík nebo heteroatom. Příkladné heterocyklické skupiny zahrnují heteroaromatické skupiny, jako jsou například furyl, thienyl, pyridyl, oxazolyl, pyrolyl, indolyl, chinolinyl nebo izochinolinyl a podobně. Příkladné substituenty zahrnují jednu nebo více z následujících skupin: hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, keto, hydroxy, chráněné hydroxy, acyl, acyloxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, halogen, amido, amino, nitro, kyano, thiol, ketal, acetal, estery a étery.

Termín "heteroaromatický", jak je používán zde samotný nebo jako součást jiné skupiny, označuje volitelně substituované aromatické skupiny mající alespoň jeden heteroatom v alespoň jednom kruhu a přednostně 5 nebo 6 atomů v každém kruhu. Heterocyklická skupina má v kruhu přednostně 1 nebo 2 kyslíkové atomy, 1 nebo 2 atomy síry, a/nebo 1 až 4 dusíkové atomy a může být navázána ke zbytku molekuly přes uhlík nebo heteroatom. Příkladné heteroaromatické skupiny zahrnují furyl, thienyl, pyridyl, oxazolyl, pyrolyl, indolyl, chinolinyl nebo izochinolinyl a podobně. Příkladné substituenty zahrnují jednu nebo více z následujících skupin: hydrokarbyl,

substituovaný hydrokarbyl, keto, hydroxy, chráněné hydroxy, acyl, acyloxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, halogen, amido, amino, nitro, kyano, thiol, ketaly, acetaly, estery a étery.

Termín "acyl", jak je používán zde samotný nebo jako součást jiné skupiny, označuje skupinu tvořenou odstraněním hydroxylové skupiny ze skupiny $-\text{COOH}$ organické karboxylové skupiny, například RC(O)- , kde R je R' , $\text{R}^1\text{O-}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-}$, nebo $\text{R}^1\text{S-}$, R^1 je hydrokarbyl, heterosubstituovaný hydrokarbyl nebo heterocyklo a R^2 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl.

Termín "acyloxy", jak je používán zde samotný nebo jako součást jiné skupiny, označuje acylovou skupinu, jak je popsána výše, navázanou přes kyslíkovou vazbu ($-\text{O}-$), například RC(O)O- , kde R je, jak je definováno ve spojení s termínem "acyl".

Pokud není jinak uvedeno, zahrnují alkoxykarbonyloxy skupiny popsané zde nižší uhlovodík nebo substituovaný uhlovodík.

Pokud není jinak uvedeno, jsou alkoxykarbonyloxy skupiny popsané zde deriváty kyseliny karbamové, v které jeden nebo oba aminové vodíky jsou volitelně nahrazeny hydrokarbylovou, substituovanou hydrokarbylovou nebo heterocyklickou skupinou.

Termíny "hydroxylová chránicí skupina" a "hydroxy chránicí skupina", jak jsou zde používány, označují skupinu schopnou chránit volnou hydroxylovou skupinu ("chráněný hydroxyl"), která následně k reakci, pro kterou je použita protekce, může být odstraněna bez narušení zbytku molekuly. Celá řada chránících skupin pro hydroxylovou skupinu a jejich syntéza může být nalezena v "Protective Groups in Organic Synthesis", autoři TW Greene, John Wiley and Sons, 1981, nebo Fieser a Fieser. Příkladné hydroxyl chránicí skupiny zahrnují metoxymetyl, 1-etoxyetyl, benzyloxymetyl (beta-trimetylsilyletoxy) metyl, tetrahydropyranyl, 2,2,2-trichloroetoxykarbonyl, t-butyl(difenyl) silyl, trialkylsilyl, trichlorometoxykarbonyl a 2,2,2-trichloroetoxyetyl.

Jak je zde používáno, znamená "Ac" acetyl, "Bz" znamená benzyl, "Et" znamená etyl, "Me" znamená metyl, "Ph" znamená fenyl, "Pr" znamená propyl, "Bu" znamená butyl, "Am" znamená amyl, "cpro" znamená cyklopropyl, "iPr" znamená izopropyl, "tBu" a "t-Bu" znamená tert-butyl, "R" znamená nižší alkyl, ledaže je definováno jinak, "py" znamená pyridin nebo pyridyl, "TES" znamená trietylsilyl, "TMS"

znamená trimetylsilyl, "LAH" znamená lithium aluminium hydrid, "10-DAB" znamená 10-desacetylbaicatin III, "amin chránící skupina" zahrnuje, ale není omezena na karbamáty, například 2,2,2-trichloretylkarbamát nebo tertbutylkarbamát, "chránící hydroxy" znamená OP, kde P je hydroxy chránící skupina, "PhCO" znamená fenyلكarbonyl, "tBuOCO" a "Boc" znamená tert-butoxykarbonyl, "tAmOCO" znamená tert-amyloxykarbonyl, "2-FuCO" znamená 2-furylkarbonyl, "2-ThCO" znamená 2-thienylkarbonyl, "2-PyCO" znamená 2-pyridylkarbonyl, "3-PyCO" znamená 3-pyridylkarbonyl, "4-PyCO" znamená 4-pyridylkarbonyl, "C₄H₇CO" znamená butenylkarbonyl, "EtOCO" znamená etoxykarbonyl, "ibueCO" znamená izobutenylkarbonyl, "iBuCO" znamená izobutylkarbonyl, "iBuOCO" znamená izobutoxykarbonyl, "iProCO" znamená izopropoxykarbonyl, "nProCO" znamená n-propoxykarbonyl, "nPrCO" znamená n-propylkarbonyl, "tC₃H₅CO" znamená trans-propenylkarbonyl, "ibue" znamená izobutenyl, "THF" znamená tetrahydrofuran, "DMAP" znamená 4-dimethylamino pyridin, "LHMDS" znamená Lithium HexametylDiSilazanid.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují vynález.

Příklad 1

N-Debenzoyl-N-tert -amyloxykarbonyl -3'- desfenyl-3'-(2-furyl)-10-metoxycetyl taxol (6515).

K roztoku N-debenzoyl-N-tert -amyloxykarbonyl -3'- desfenyl-3'-(2-furyl) -2'- (2-metoxy -2- propyl) -7- benzyloxykarbonyl -10-trimetylsilyl taxolu (3,50 g) v 40 ml 1:1 acetonitrilu-pyridinu bylo při teplotě 0°C (ledová lázeň) přidáno po kapkách během 10 minut 10 ml 48% vodné kyseliny fluorovodíkové. Chladicí lázeň byla poté odstraněna a reakce byla promíchávána při okolní teplotě po dobu 8 hodin, naředěna 200 ml etylacetátu a promyta 25 ml vody, 2x20 ml nasyceného vodného NaHCO₃ a 25 ml nasyceného vodného NaCl. Organická vrstva byla poté vysušena síranem sodným a zakoncentrována pod sníženým tlakem za vzniku N-debenzoyl-N-tert-amyloxykarbonyl -3'- desfenyl-3'-(2-furyl) -7- benzyloxykarbonyl -10- deacetyl taxolu ve formě bílé pevné látky, která byla vysušena pod vysokým vakuem (0,1 mm Hg, 12 hod), a která byla přímo použita v dalším kroku.

K roztoku N-debenzoyl-N-tert-amyloxykarbonyl -3'- desfenyl-3'-(2-furyl) -7- benzyloxykarbonyl -10- deacetyl taxolu (2,17 g, 2,293 mmol) v bezvodém metylen chloridu (6 ml) byl přidán za promíchávání triethylamin (1,60 ml, 11,46 mmol) s následným přidáním po kapkách 0,46 ml trietylsilyl chloridu. TLC směsi (silika gel, 2:3

etylacetát: hexan) po 2 hodinách prokázalo pouze přítomnost produktu. K reakci byly přidány 2 ml nasyceného vodného NaHCO₃ a reakce byla poté naředěna 70 ml etylacetátu, promyta 10 ml nasyceného vodného NaHCO₃ a 15 ml nasyceného vodného NaCl. Organická vrstva byla vysušena síranem sodným a zakoncentrována pod sníženým tlakem za vzniku N-debenzoyl-N-tert-amyloxykarbonyl -3'-desfenyl-3'-(2-furyl) -2'-trietylsilyl -7-benzyloxykarbonyl -10-deacetyl taxolu ve formě bílé pevné látky (2,21 g, 91%)

K roztoku N-debenzoyl-N-tert-amyloxykarbonyl -3'-desfenyl-3'-(2-furyl) -2'-trietylsilyl -7-benzyloxykarbonyl -10-deacetyl taxolu (660 mg, 0,622 mmol) ve 4 ml bezvodého pyridinu byl při teplotě 0°C pod dusíkovou atmosférou přidán DMAP (20 mg, 0,16 mmol). K této směsi byl po kapkách přidán metoxyacetyl chlorid (220 ml, 2,489). TLC (silika gel, 2:3 etylacetát:hexan) po 2 hodinách neprokázala žádný výchozí materiál. Reakce byla ochlazena na teplotu 0°C (ledová lázeň) a zastavena přidáním 80 ml vody.

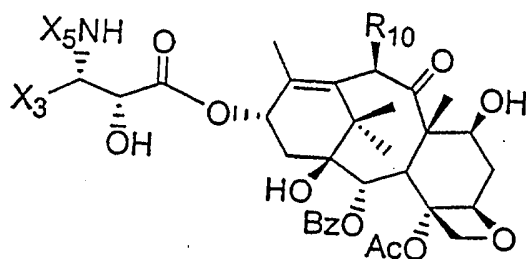
K reakci byly při teplotě 0°C (ledová lázeň) přidány 4 ml acetonitrilu a 2 ml 48% vodné fluorovodíkové kyseliny a chladicí lázeň byla odstraněna. Reakce byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 8,0 hodin, naředěna 60 ml etylacetátu a promyta 10 ml nasyceného vodného NaHCO₃ a 15 ml nasyceného vodného NaCl. Organická vrstva byla vysušena pomocí Na₂SO₄ a zakoncentrována pod sníženým tlakem za vzniku 602 mg žluté pevné látky, která byla dále purifikována chromatograficky (silika gel, 1:1 etylacetát:hexan) za vzniku 538 mg (85%) čistého N-debenzoyl-N-tert-amyloxykarbonyl -3'-desfenyl-3'-(2-furyl) -2'-trietylsilyl -7-benzyloxykarbonyl -10-deacetyl -10-metoxyacetyl taxolu (TL-650): bod tání 145-146°C, analytický výpočet pro C₅₃H₆₃NO₁₉: C 62,53, H 6,24. Nalezeno: C 62,26, H 6,20.

K roztoku N-debenzoyl-N-tert-amyloxykarbonyl -3'-desfenyl-3'-(2-furyl) -2'-trietylsilyl -7-benzyloxykarbonyl -10-deacetyl -10-metoxyacetyl taxolu (TL-650, 350 mg, 0,343 mmol) v 15 ml etylacetátu byl přidán 10% Pd-C (100 mg). Směs byla promíchávána pod H₂ atmosférou (za použití latexových balónků) po dobu 1 hodiny, kdy TLC (silika gel, 1:1 etylacetát:hexan) neprokázalo žádný výchozí materiál. Reakce byla zfiltrována přes celit (3 g), který byl promyt 25 ml etylacetátu. Zkombinovaný organický extrakt byl zakoncentrován pod sníženým tlakem za vzniku 315 mg bílé pevné látky, která byla purifikována chromatograficky (silika gel, 55:45 etylacetát:hexan) za vzniku 283 mg (93%) čistého N-debenzoyl-N-tert-amyloxykarbonyl -

3'-desfenyl-3'-(2-furyl)-10-deacetyl-10-metoxycetyl taxolu: bod tání 164-166°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8,13 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,41 (bs, 1H), 6,39 (dd, $J=3,1, 1,5$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 6,22 (dd, $J=8,8, 8,7$ Hz, 1H), 5,67 (1H), 5,67 (1H), 5,22-5,38 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,36 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,41 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20-2,38 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,91-1,94 (m, 1H), 1,68 (bs, 3H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,80 (t, $J=8,2$ Hz, 3H). Analytický výpočet pro $\text{C}_{45}\text{H}_{57}\text{NO}_{17} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C 60,47, H 6,49. Nalezeno C 60,64, H 6,45.

Příklad 2

Postupy popsané v Příkladu 1 byly zopakovány, ale další vhodně chráněné β -laktamy byly substituovány za β -laktam z Příkladu 1 za účelem přípravy série sloučenin majících strukturální vzorec (13) a kombinace substituentů identifikovaných v následující tabulce.

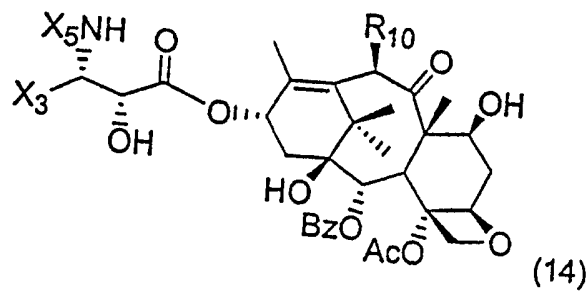


(13)

Sloučenina	X_5	X_3	R_7
6577	tAmOCO-	2-furyl	AcOAcO-
6515	tAmOCO-	2-furyl	MeOAcO-
6066	tC ₃ H ₅ CO	2-furyl	MeOAcO-
6111	tC ₃ H ₅ CO	2-furyl	PhOAcO-

Příklad 3

Podle postupů zde popsanych mohou být připraveny následující specifické taxany mající strukturální vzorec 14, kde R_{10} je $R_{10a}\text{COO-}$ a R_{10a} je heterosubstituovaný metyl. V jedné formě vynálezu je R_{10a} chlorometyl, hydroxymetyl, metoxymetyl, etoxymetyl, fenoxymetyl, acetoxymetyl, acyloxymetyl nebo metylmethionyl.



X ₅	X ₃	R ₁₀
tBuOCO-	2-furyl	R _{10a} COO-
tBuOCO-	3-furyl	R _{10a} COO-
tBuOCO-	2-thienyl	R _{10a} COO-
tBuOCO-	3-thienyl	R _{10a} COO-
tBuOCO-	2-pyridyl	R _{10a} COO-
tBuOCO-	3-pyridyl	R _{10a} COO-
tBuOCO-	4-pyridyl	R _{10a} COO-
tBuOCO-	Izobutenyl	R _{10a} COO-
tBuOCO-	Izopropyl	R _{10a} COO-
tBuOCO-	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
tBuOCO-	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
tBuOCO-	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
Benzoyl	Fenyl	R _{10a} COO-
Benzoyl	2-furyl	R _{10a} COO-
Benzoyl	3-furyl	R _{10a} COO-
Benzoyl	2-thienyl	R _{10a} COO-
Benzoyl	3-thienyl	R _{10a} COO-
Benzoyl	2-pyridyl	R _{10a} COO-
Benzoyl	3-pyridyl	R _{10a} COO-
Benzoyl	4-pyridyl	R _{10a} COO-
Benzoyl	Izobutenyl	R _{10a} COO-
Benzoyl	Izopropyl	R _{10a} COO-
Benzoyl	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
Benzoyl	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
Benzoyl	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
Benzoyl	Fenyl	R _{10a} COO-
2-FuCO-	2-furyl	R _{10a} COO-
2-FuCO-	3-furyl	R _{10a} COO-
2-FuCO-	2-thienyl	R _{10a} COO-
2-FuCO-	3-thienyl	R _{10a} COO-
2-FuCO-	2-pyridyl	R _{10a} COO-
2-FuCO-	3-pyridyl	R _{10a} COO-
2-FuCO-	4-pyridyl	R _{10a} COO-
2-FuCO-	Izobutenyl	R _{10a} COO-
2-FuCO-	Izopropyl	R _{10a} COO-
2-FuCO-	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
2-FuCO-	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
2-FuCO-	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
2-FuCO-	Fenyl	R _{10a} COO-
2-ThCO-	2-furyl	R _{10a} COO-
2-ThCO-	3-furyl	R _{10a} COO-

2-ThCO-	2-thienyl	R _{10a} COO-
2-ThCO-	3-thienyl	R _{10a} COO-
2-ThCO-	2-pyridyl	R _{10a} COO-
2-ThCO-	3-pyridyl	R _{10a} COO-
2-ThCO-	4-pyridyl	R _{10a} COO-
2-ThCO-	Izobutenyl	R _{10a} COO-
2-ThCO-	Izopropyl	R _{10a} COO-
2-ThCO-	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
2-ThCO-	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
2-ThCO-	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
2-ThCO-	Fenyl	R _{10a} COO-
2-PyCO	2-furyl	R _{10a} COO-
2-PyCO	3-furyl	R _{10a} COO-
2-PyCO	2-thienyl	R _{10a} COO-
2-PyCO	3-thienyl	R _{10a} COO-
2-PyCO	2-pyridyl	R _{10a} COO-
2-PyCO	3-pyridyl	R _{10a} COO-
2-PyCO	4-pyridyl	R _{10a} COO-
2-PyCO	Izobutenyl	R _{10a} COO-
2-PyCO	Izopropyl	R _{10a} COO-
2-PyCO	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
2-PyCO	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
2-PyCO	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
2-PyCO	Fenyl	R _{10a} COO-
3-PyCO	2-furyl	R _{10a} COO-
3-PyCO	3-furyl	R _{10a} COO-
3-PyCO	2-thienyl	R _{10a} COO-
3-PyCO	3-thienyl	R _{10a} COO-
3-PyCO	2-pyridyl	R _{10a} COO-
3-PyCO	3-pyridyl	R _{10a} COO-
3-PyCO	4-pyridyl	R _{10a} COO-
3-PyCO	Izobutenyl	R _{10a} COO-
3-PyCO	Izopropyl	R _{10a} COO-
3-PyCO	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
3-PyCO	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
3-PyCO	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
3-PyCO	Fenyl	R _{10a} COO-
4-PyCO	2-furyl	R _{10a} COO-
4-PyCO	3-furyl	R _{10a} COO-
4-PyCO	2-thienyl	R _{10a} COO-
4-PyCO	3-thienyl	R _{10a} COO-
4-PyCO	2-pyridyl	R _{10a} COO-
4-PyCO	3-pyridyl	R _{10a} COO-
4-PyCO	4-pyridyl	R _{10a} COO-
4-PyCO	Izobutenyl	R _{10a} COO-
4-PyCO	Izopropyl	R _{10a} COO-
4-PyCO	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
4-PyCO	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
4-PyCO	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
4-PyCO	Fenyl	R _{10a} COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-furyl	R _{10a} COO-
C ₄ H ₇ CO-	3-furyl	R _{10a} COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-thienyl	R _{10a} COO-

C ₄ H ₇ CO-	3-thienyl	R _{10a} COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-pyridyl	R _{10a} COO-
C ₄ H ₇ CO-	3-pyridyl	R _{10a} COO-
C ₄ H ₇ CO-	4-pyridyl	R _{10a} COO-
C ₄ H ₇ CO-	Izobutenyl	R _{10a} COO-
C ₄ H ₇ CO-	Izopropyl	R _{10a} COO-
C ₄ H ₇ CO-	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
C ₄ H ₇ CO-	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
C ₄ H ₇ CO-	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
C ₄ H ₇ CO-	Fenyl	R _{10a} COO-
EtOCO-	2-furyl	R _{10a} COO-
EtOCO-	3-furyl	R _{10a} COO-
EtOCO-	2-thienyl	R _{10a} COO-
EtOCO-	3-thienyl	R _{10a} COO-
EtOCO-	2-pyridyl	R _{10a} COO-
EtOCO-	3-pyridyl	R _{10a} COO-
EtOCO-	4-pyridyl	R _{10a} COO-
EtOCO-	Izobutenyl	R _{10a} COO-
EtOCO-	Izopropyl	R _{10a} COO-
EtOCO-	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
EtOCO-	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
EtOCO-	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
EtOCO-	Fenyl	R _{10a} COO-
ibueCO-	2-furyl	R _{10a} COO-
ibueCO-	3-furyl	R _{10a} COO-
ibueCO-	2-thienyl	R _{10a} COO-
ibueCO-	3-thienyl	R _{10a} COO-
ibueCO-	2-pyridyl	R _{10a} COO-
ibueCO-	3-pyridyl	R _{10a} COO-
ibueCO-	4-pyridyl	R _{10a} COO-
ibueCO-	Izobutenyl	R _{10a} COO-
ibueCO-	Izopropyl	R _{10a} COO-
ibueCO-	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
ibueCO-	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
ibueCO-	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
ibueCO-	Fenyl	R _{10a} COO-
iBuCO-	2-furyl	R _{10a} COO-
iBuCO-	3-furyl	R _{10a} COO-
iBuCO-	2-thienyl	R _{10a} COO-
iBuCO-	3-thienyl	R _{10a} COO-
iBuCO-	2-pyridyl	R _{10a} COO-
iBuCO-	3-pyridyl	R _{10a} COO-
iBuCO-	4-pyridyl	R _{10a} COO-
iBuCO-	Izobutenyl	R _{10a} COO-
iBuCO-	Izopropyl	R _{10a} COO-
iBuCO-	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
iBuCO-	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
iBuCO-	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
iBuCO-	Fenyl	R _{10a} COO-
iBuOCO-	2-furyl	R _{10a} COO-
iBuOCO-	3-furyl	R _{10a} COO-
iBuOCO-	2-thienyl	R _{10a} COO-
iBuOCO-	3-thienyl	R _{10a} COO-

iBuOCO-	2-pyridyl	R _{10a} COO-
iBuOCO-	3-pyridyl	R _{10a} COO-
iBuOCO-	4-pyridyl	R _{10a} COO-
iBuOCO-	Izobutenyl	R _{10a} COO-
iBuOCO-	Izopropyl	R _{10a} COO-
iBuOCO-	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
iBuOCO-	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
iBuOCO-	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
iBuOCO-	Fenyl	R _{10a} COO-
iPrOCO-	2-furyl	R _{10a} COO-
iPrOCO-	3-furyl	R _{10a} COO-
iPrOCO-	2-thienyl	R _{10a} COO-
iPrOCO-	3-thienyl	R _{10a} COO-
iPrOCO-	2-pyridyl	R _{10a} COO-
iPrOCO-	3-pyridyl	R _{10a} COO-
iPrOCO-	4-pyridyl	R _{10a} COO-
iPrOCO-	Izobutenyl	R _{10a} COO-
iPrOCO-	Izopropyl	R _{10a} COO-
iPrOCO-	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
iPrOCO-	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
iPrOCO-	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
iPrOCO-	Fenyl	R _{10a} COO-
nPrOCO-	2-furyl	R _{10a} COO-
nPrOCO-	3-furyl	R _{10a} COO-
nPrOCO-	2-thienyl	R _{10a} COO-
nPrOCO-	3-thienyl	R _{10a} COO-
nPrOCO-	2-pyridyl	R _{10a} COO-
nPrOCO-	3-pyridyl	R _{10a} COO-
nPrOCO-	4-pyridyl	R _{10a} COO-
nPrOCO-	Izobutenyl	R _{10a} COO-
nPrOCO-	Izopropyl	R _{10a} COO-
nPrOCO-	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
nPrOCO-	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
nPrOCO-	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
nPrOCO-	Fenyl	R _{10a} COO-
nPrCO-	2-furyl	R _{10a} COO-
nPrCO-	3-furyl	R _{10a} COO-
nPrCO-	2-thienyl	R _{10a} COO-
nPrCO-	3-thienyl	R _{10a} COO-
nPrCO-	2-pyridyl	R _{10a} COO-
nPrCO-	3-pyridyl	R _{10a} COO-
nPrCO-	4-pyridyl	R _{10a} COO-
nPrCO-	Izobutenyl	R _{10a} COO-
nPrCO-	Izopropyl	R _{10a} COO-
nPrCO-	Cyklopropyl	R _{10a} COO-
nPrCO-	Cyklobutyl	R _{10a} COO-
nPrCO-	Cyklopentyl	R _{10a} COO-
nPrCO-	Fenyl	R _{10a} COO-

Příklad 4

Podle postupů popsaných v Příkladu 1 a dále zde mohou být připraveny následující specifické taxany mající strukturální vzorec 15, kde R_7 je hydroxy a R_{10} v každé sérii (což znamená každá ze série "A" až "K") je stejné, jak bylo definováno dříve, včetně kde R_{10} je $R_{10a}COO^-$, kde R_{10a} je heterosubstituovaná metylová skupina postrádající uhlíkový atom, který je v beta pozici relativně k atomu uhlíku, kterého je R_{10a} substituentem. Heterosubstituovaný metyl je kovalentně navázán k alespoň jednomu heteroatomu volitelně s vodíkem, kde heteroatom je například dusík, kyslík, křemík, fosfor, bór, síra nebo halogen. Heteroatom může být na druhou stranu substituován jinými atomy za vzniku heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chráněné hydroxy, oxy, acyloxy, nitro, amino, amido, thiolové, ketalové, acetalové, esterové nebo éterové skupiny. Příkladné R_{10} substituenty zahrnují $R_{10a}COO^-$, kde R_{10a} je chlorometyl, hydroxymetyl, metoxymetyl, etoxymetyl, fenoxymetyl, acetoxymetyl, nebo metylthiometyl.

V sérii "A" sloučenin je X_{10} takový, jak je definováno zde. Heterocyklo je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl nebo pyridyl, X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl (například tert-butyl), a R_7 a R_{10} mají každý beta stereochemickou konfiguraci.

V sérii "B" sloučenin jsou X_{10} a R_{2a} takové, jak je definováno zde. Heterocyklo je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl nebo pyridyl, X_{10} je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl (například tert-butyl), R_{2a} je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl a R_7 a R_{10} mají každý beta stereochemickou konfiguraci.

V sérii "C" sloučenin jsou X_{10} a R_{9a} takové, jak je definováno zde. Heterocyklo je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl nebo pyridyl, X_{10} je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl (například tert-butyl), R_{9a} je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl a R_7 , R_9 a R_{10} mají každý beta stereochemickou konfiguraci.

V sérii "D" a "E" sloučenin je X_{10} takový, jak je definováno zde. Heterocyklo je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl nebo pyridyl, X_{10} je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl (například tert-butyl), a R_7 , R_9 (série D) a R_{10} mají každý beta stereochemickou konfiguraci.

V sérii "F" sloučenin jsou X_{10} , R_{2a} a R_{9a} takové, jak je definováno zde. Heterocyklo je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl nebo pyridyl, X_{10} je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl (například tert-butyl), R_{2a} je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl a R_7 , R_9 a R_{10} mají každý beta stereochemickou konfiguraci.

V sérii "G" sloučenin jsou X_{10} a R_{2a} takové, jak je definováno zde. Heterocyklo je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl nebo pyridyl, X_{10} je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl (například tert-butyl), R_{2a} je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl a R_7 , R_9 a R_{10} mají každý beta stereochemickou konfiguraci.

V sérii "H" sloučenin je X_{10} takový, jak je definováno zde. Heterocyklo je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl nebo pyridyl, X_{10} je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl (například tert-butyl), R_{2a} je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl a R_7 a R_{10} mají každý beta stereochemickou konfiguraci.

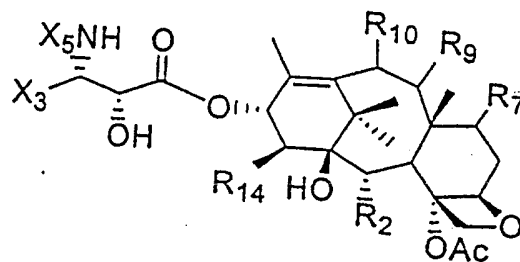
V sérii "I" sloučenin jsou X_{10} a R_{2a} takové, jak je definováno zde. Heterocyklo je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl nebo pyridyl, X_{10} přednostně je substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl (například tert-butyl), R_{2a} je přednostně substituovaný nebo

nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl a R_7 , a R_{10} mají každý beta stereochemickou konfiguraci.

V sérii "J" sloučenin jsou X_{10} a R_{2a} takové, jak je definováno zde. Heterocyklo je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl nebo pyridyl, X_{10} je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl (například tert-butyl), R_{2a} je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl a R_7 , R_9 a R_{10} mají každý beta stereochemickou konfiguraci.

V sérii "K" sloučenin jsou X_{10} , R_{2a} a R_{9a} takové, jak je definováno zde. Heterocyklo je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl nebo pyridyl, X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl (například tert-butyl), R_{2a} je přednostně substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, thienyl, pyridyl, fenyl nebo nižší alkyl a R_7 , R_9 a R_{10} mají každý beta stereochemickou konfiguraci.

Jakýkoli substituent z každého X_3 , X_5 , R_2 , R_7 a R_9 může být hydrokarbyl, nebo jakýkoli heteroatom obsahující substituenty vybrané ze skupiny obsahující skupiny heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chráněné hydroxy, keto, acyloxy, nitro, amino, amido, thiolové, ketalové, acetalové, esterové a éterové, ale ne skupiny obsahující fosfor.

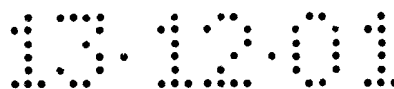


(15)

Série	X_5	X_3	R_{10}	R_2	R_9	R_{14}
A1	$-\text{COOX}_{10}$	Heterocyklo	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$		
A2	$-\text{COX}_{10}$	Heterocyklo	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A3	$-\text{CONHX}_{10}$	Heterocyklo	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A4	$-\text{COOX}_{10}$	Volitelně substituovaný C_2 až C_8 alkyl	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A5	$-\text{COX}_{10}$	Volitelně	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H

		substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl				
A6	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A7	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A8	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A9	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A10	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A11	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A12	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R ₂ COO-	O	H
B1	-COOX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R ₂ COO-	O	H
B2	-COX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R ₂ COO-	O	H
B3	-CONHX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R ₂ COO-	O	H
B4	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R ₂ COO-	O	H
B5	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R ₂ COO-	O	H
B6	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B7	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B8	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B9	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B10	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B11	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B12	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
C1	-COOX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C2	-COX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C3	-CONHX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C4	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C5	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C6	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H

C7	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C8	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C9	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C10	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C11	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C12	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
D1	-COOX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D2	-COX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D3	-CONHX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D4	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D5	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D6	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D7	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D8	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D9	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D10	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D11	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D12	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
E1	-COOX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	H	OH
E2	-COX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	H	OH
E3	-CONHX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	H	OH
E4	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	H	OH
E5	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	H	OH
E6	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	H	OH
E7	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	H	OH
E8	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	H	OH



E9	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	H	OH
E10	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	H	OH
E11	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	H	OH
E12	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	H	OH
F1	-COOX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F2	-COX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F3	-CONHX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F4	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F5	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F6	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F7	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F8	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F9	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F10	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F11	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F12	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
G1	-COOX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G2	-COX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G3	-CONHX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G4	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G5	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G6	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G7	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G8	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G9	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G10	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H

G11	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G12	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
H1	-COOX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H2	-COX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H3	-CONHX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H4	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H5	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H6	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H7	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H8	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H9	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H10	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H11	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H12	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
I1	-COOX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I2	-COX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I3	-CONHX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I4	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I5	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I6	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I7	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I8	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I9	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I10	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I11	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I12	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH

J1	-COOX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J2	-COX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J3	-CONHX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J4	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J5	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J6	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J7	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J8	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J9	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J10	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J11	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J12	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
K1	-COOX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K2	-COX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K3	-CONHX ₁₀	Heterocyklo	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K4	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K5	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K6	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K7	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K8	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K9	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkenyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K10	-COOX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K11	-COX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K12	-CONHX ₁₀	Volitelně substituovaný C ₂ až C ₈ alkynyl	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH

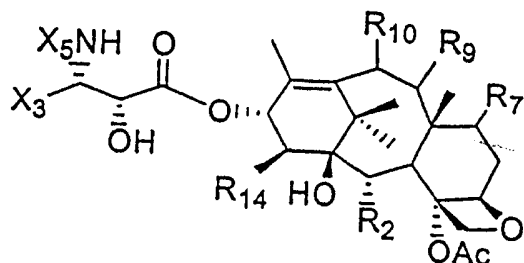
Příklad 5

Cytotoxicita in vitro měřená pomocí testu tvorby buněčných kolonií 400 buněk (HCT 116) bylo umístěno do 60 mm Petriho misek obsahujících 2,7 ml média (modifikované McCoy médium obsahující 10% bovinní sérum a 100 jednotek/ml penicilinu a 100 g/ml streptomycinu). Tyto buňky byly inkubovány v CO₂ inkubátoru při teplotě 37°C po dobu 5 hodin, aby se uchytily na dně Petriho misek. Sloučeniny identifikované v Příkladu 2 byly čerstvě přidány do média v desetinásobku finální koncentrace k 2,7 ml média v misce. Buňky byly poté inkubovány s léky po dobu 72 hodin při teplotě 37°C. Na konci inkubace byla média obsahující lék dekantována, misky byly promyty 4 ml Hankova Balance Salt Soloution (HBSS), bylo přidáno 5 ml čerstvého média a misky byly vráceny do inkubátoru ke tvorbě kolonií. Buněčné kolonie byly spočítány za použití počítače kolonií po inkubaci trvající 7 dnů. Bylo vypočteno přežívání buněk a byly určeny hodnoty ID50 (koncentrace léku vedoucí k 50% inhibici tvorby kolonií) pro každou testovanou sloučeninu.

Sloučenina	In vitro ID50 (nm) HCT116
Taxol	2,1
Docetaxel	0,6
6577	Méně než 1
6515	Méně než 1
6066	Méně než 1
6111	Méně než 1

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Taxan mající vzorec



kde

R_2 je acyloxy;

R_7 je hydroxy;

R_9 je keto, hydroxy nebo acyloxy;

R_{10} je heterosubstituovaný acetát;

R_{14} je hydrido nebo hydroxy;

X_3 je substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, alkynyl, fenyl nebo heterocyklo;

X_5 je $-\text{COX}_{10}$, $-\text{COOX}_{10}$, nebo $-\text{COONHX}_{10}$;

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, nebo heterocyklo;

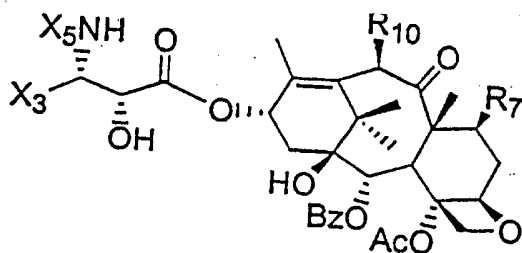
Ac je acetyl.

2. Taxan podle patentového nároku 1, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
3. Taxan podle patentového nároku 1, kde X_3 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
4. Taxan podle patentového nároku 1, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
5. Taxan podle patentového nároku 1, kde R_{14} je hydrido.
6. Taxan podle patentového nároku 5, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
7. Taxan podle patentového nároku 5, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-

- thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl nebo C₂₋₈ alkynyl, nebo X₅ je -COOX₁₀ a X₁₀ je substituovaný nebo nesubstituovaný C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl nebo C₂₋₈ alkynyl.
8. Taxan podle patentového nároku 5, kde X₅ je -COX₁₀ a X₁₀ je fenyl, nebo X₅ je -COOX₁₀ a X₁₀ je t-butyl.
 9. Taxan podle patentového nároku 5, kde X₅ je fenyl.
 10. Taxan podle patentového nároku 1, kde R₂ je benzoyloxy.
 11. Taxan podle patentového nároku 10, kde X₃ je 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl nebo C₂₋₈ alkynyl.
 12. Taxan podle patentového nároku 10, kde X₅ je -COX₁₀ a X₁₀ je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl nebo C₂₋₈ alkynyl, nebo X₅ je -COOX₁₀ a X₁₀ je substituovaný nebo nesubstituovaný C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl nebo C₂₋₈ alkynyl.
 13. Taxan podle patentového nároku 10, kde X₅ je -COX₁₀ a X₁₀ je fenyl, nebo X₅ je -COOX₁₀ a X₁₀ je t-butyl.
 14. Taxan podle patentového nároku 10, kde X₅ je fenyl.
 15. Taxan podle patentového nároku 1, kde R₁₄ je hydrido a R₉ je keto.
 16. Taxan podle patentového nároku 15, kde X₃ je 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl nebo C₂₋₈ alkynyl.
 17. Taxan podle patentového nároku 10, kde X₅ je -COX₁₀ a X₁₀ je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl nebo C₂₋₈ alkynyl, nebo X₅ je -COOX₁₀ a X₁₀ je substituovaný nebo nesubstituovaný C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl nebo C₂₋₈ alkynyl.
 18. Taxan podle patentového nároku 15, kde X₅ je -COX₁₀ a X₁₀ je fenyl, nebo X₅ je -COOX₁₀ a X₁₀ je t-butyl.
 19. Taxan podle patentového nároku 15, kde X₃ je fenyl, X₅ je -COX₁₀, kde X₁₀ je fenyl, nebo X₅ je -COOX₁₀, kde X₁₀ je t-butyl.
 20. Taxan podle patentového nároku 1, kde R₂ je benzoyloxy a R₉ je keto.
 21. Taxan podle patentového nároku 20, kde X₃ je 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl nebo C₂₋₈ alkynyl.
 22. Taxan podle patentového nároku 20, kde X₅ je -COX₁₀ a X₁₀ je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl nebo C₂₋₈ alkynyl, nebo X₅ je -COOX₁₀ a X₁₀ je

- substituovaný nebo nesubstituovaný C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
23. Taxan podle patentového nároku 20, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
24. Taxan podle patentového nároku 20, kde X_3 je fenyl a X_5 je $-COX_{10}$, kde X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
25. Taxan podle patentového nároku 1, kde R_{14} je hydrido a R_2 je benzoyloxy.
26. Taxan podle patentového nároku 25, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
27. Taxan podle patentového nároku 25, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
28. Taxan podle patentového nároku 25, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
29. Taxan podle patentového nároku 25, kde X_3 je fenyl a X_5 je $-COX_{10}$, kde X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
30. Taxan podle patentového nároku 1, kde R_{14} je hydrido a R_9 je keto a R_2 je benzoyloxy.
31. Taxan podle patentového nároku 30, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
32. Taxan podle patentového nároku 30, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
33. Taxan podle patentového nároku 30, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
34. Taxan podle patentového nároku 30, kde X_3 je fenyl a X_5 je $-COX_{10}$, kde X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
35. Taxan podle patentového nároku 30, kde X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
36. Taxan podle patentového nároku 35, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, cykloalkyl, alkenyl nebo fenyl.
37. Taxan podle patentového nároku 35, kde X_3 je furyl nebo thienyl.
38. Taxan podle patentového nároku 35, kde X_3 je cykloalkyl.

39. Taxan podle patentového nároku 1, kde R_{10} je $R_{10a}COO-$ a R_{10a} je heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chráněné hydroxy, oxy, acyloxy, nitro, amino, amido, thiolová, ketalová, acetalová, esterová nebo éterová skupina.
40. Taxan podle patentového nároku 39, kde R_{10a} je heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, nebo acyloxy.
41. Taxan podle patentového nároku 39, kde R_{10a} je alkoxy, alkenoxy, aryloxy, hydroxy, nebo acyloxy.
42. Taxan mající vzorec



R_7 je hydroxy;

R_{10} je $R_{10a}COO-$;

R_{10a} je heterosubstituovaný metyl, řečená heterosubstituovaná metylová skupina postrádá uhlíkový atom, který je v beta pozici relativně k uhlíkovému atomu, kterého je R_{10a} substituent;

X_3 je substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl, alkenyl, alkynyl nebo heterocyklo;

X_5 je $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$, nebo $-COONHX_{10}$;

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

43. Taxan podle patentového nároku 42, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.

44. Taxan podle patentového nároku 43, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} substituovaný nebo nesubstituovaný C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.

45. Taxan podle patentového nároku 43, kde R_{10} je $R_{10a}COO-$, a R_{10a} je heterocyklo, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, aryloxy, hydroxy, chráněné hydroxy, oxy, acyloxy, nitro, amino, amido, thiolová,

- ketalová, acetalová, esterová nebo éterová skupina, a X_5 je $-COX_{10}$, kde X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$, kde X_{10} je t-butyl.
46. Taxan podle patentového nároku 43, kde R_{10} je $R_{10a}COO-$, a R_{10a} je alkoxy, alkenoxy, aryloxy, hydroxy, acyloxy, ester nebo éter, nebo X_5 je $-COOX_{10}$, kde X_{10} je t-butyl.
47. Taxan podle patentového nároku 43, kde R_{10} je $R_{10a}COO-$, a R_{10a} je alkoxy, aryloxy, nebo acyloxy, a X_5 je $-COX_{10}$, kde X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$, kde X_{10} t-butyl.
48. Taxan podle patentového nároku 43, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
49. Taxan podle patentového nároku 42, kde X_5 je furyl nebo thienyl.
50. Taxan podle patentového nároku 49, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} substituovaný nebo nesubstituovaný C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
51. Taxan podle patentového nároku 49, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
52. Taxan podle patentového nároku 43, kde X_3 je cykloalkyl.
53. Taxan podle patentového nároku 52, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} substituovaný nebo nesubstituovaný C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
54. Taxan podle patentového nároku 52, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
55. Taxan podle patentového nároku 43, kde X_3 je izobutenyl.
56. Taxan podle patentového nároku 55, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} substituovaný nebo nesubstituovaný C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
57. Taxan podle patentového nároku 55, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
58. Taxan podle patentového nároku 42, kde R_7 je alkoxyacetyl nebo acyloxyacetyl.
59. Taxan podle patentového nároku 58, kde X_3 je furyl, thienyl, pyridyl, alkyl, alkenyl, nebo fenyl.

60. Taxan podle patentového nároku 59, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} substituovaný nebo nesubstituovaný C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
61. Taxan podle patentového nároku 59, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
62. Taxan podle patentového nároku 58, kde X_3 je cykloalkyl.
63. Taxan podle patentového nároku 62, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} substituovaný nebo nesubstituovaný C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
64. Taxan podle patentového nároku 62, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
65. Taxan podle patentového nároku 58, kde X_3 je fenyl.
66. Taxan podle patentového nároku 65, kde kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} substituovaný nebo nesubstituovaný C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
67. Taxan podle patentového nároku 65, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
68. Taxan podle patentového nároku 42, kde X_3 je furyl nebo thienyl, a X_5 je $-\text{COX}_{10}$, kde X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$, kde X_{10} je t-butyl.
69. Taxan podle patentového nároku 42, kde X_3 je substituovaný nebo nesubstituovaný furyl, a X_5 je $-\text{COX}_{10}$, kde X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$, kde X_{10} je t-butyl.
70. Taxan podle patentového nároku 42, kde X_3 je substituovaný nebo nesubstituovaný thienyl, a X_5 je $-\text{COX}_{10}$, kde X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$, kde X_{10} je t-butyl.
71. Taxan podle patentového nároku 42, kde X_3 je izobutenyl, a X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$, a X_{10} je t-butyl.
72. Taxan podle patentového nároku 42, kde X_3 je alkyl, a X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$, a X_{10} je t-butyl.
73. Taxan podle patentového nároku 42, kde X_3 je furyl, thienyl nebo fenyl, X_5 je $-\text{COOX}_{10}$, a X_{10} je t-butyl.
74. Taxan podle patentového nároku 42, kde X_3 je izobutenyl nebo cykloalkyl, X_5 je $-\text{COOX}_{10}$, a X_{10} je t-butyl.

75. Farmaceutický preparát pro perorální podání obsahující taxan podle patentového nároku 1 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.
76. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 75, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, fenyl nebo substituovaný fenyl.
77. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 76, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
78. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 76, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
79. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 76, kde X_3 je substituovaný nebo nesubstituovaný furyl nebo thienyl, a X_5 je $-COX_{10}$, kde X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$, kde X_{10} je t-butyl.
80. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 76, kde X_3 je furyl nebo thienyl, a X_5 je $-COX_{10}$, kde X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$, kde X_{10} je t-butyl.
81. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 76, kde X_3 je alkyl nebo izobutenyl, a X_5 je $-COX_{10}$, kde X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$, kde X_{10} je t-butyl.
82. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 76, kde X_3 je furyl nebo thienyl, X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
83. Farmaceutický preparát podle patentového nároku 76, kde X_3 je izobutenyl nebo alkyl, X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
84. Farmaceutický preparát obsahující taxan podle patentového nároku 42 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.
85. Farmaceutický preparát obsahující taxan podle patentového nároku 49 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.
86. Preparát pro perorální podání obsahující taxan podle patentového nároku 1 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.
87. Způsob podle patentového nároku 86, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, fenyl nebo substituovaný fenyl.
88. Způsob podle patentového nároku 87, kde X_5 je $-COX_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl, nebo X_5 je $-COOX_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.

89. Způsob podle patentového nároku 87, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
90. Způsob podle patentového nároku 87, kde X_3 je substituovaný nebo nesubstituovaný furyl nebo thienyl, a X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
91. Preparát pro perorální podání obsahující taxan podle patentového nároku 42 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.
92. Preparát pro perorální podání obsahující taxan podle patentového nároku 49 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.
93. Způsob inhibice nádorového růstu u savce, kdy řečený způsob zahrnuje perorální podání terapeuticky účinného množství farmaceutického preparátu obsahujícího taxan podle patentového nároku 1 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.
94. Způsob podle patentového nároku 93, kde X_3 je 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, fenyl nebo substituovaný fenyl.
95. Způsob podle patentového nároku 94, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je substituovaný nebo nesubstituovaný C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl nebo C_{2-8} alkynyl.
96. Způsob podle patentového nároku 94, kde X_5 je $-\text{COX}_{10}$ a X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$ a X_{10} je t-butyl.
97. Způsob podle patentového nároku 94, kde X_3 je substituovaný nebo nesubstituovaný furyl nebo thienyl, a X_5 je $-\text{COX}_{10}$, kde X_{10} je fenyl, nebo X_5 je $-\text{COOX}_{10}$, kde X_{10} je t-butyl.
98. Způsob inhibice nádorového růstu u savce, kdy řečený způsob zahrnuje perorální podání terapeuticky účinného množství farmaceutického preparátu obsahujícího taxan podle patentového nároku 42 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.
99. Způsob inhibice nádorového růstu u savce, kdy řečený způsob zahrnuje perorální podání terapeuticky účinného množství farmaceutického preparátu obsahujícího taxan podle patentového nároku 49 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.