

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 64889 B1

(51) Int.Cl.

A 61 K 31/335 (2006.01)

A 61 K 31/337 (2006.01)

A 61 K 31/381 (2006.01)

A 61 K 31/4427 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

C 07 D 409/12 (2006.01)

C 07 D 409/14 (2006.01)



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 105965
(22) Заявено на 01.10.2001
(24) Начало на действие
на патента от: 02.02.2001

Приоритетни данни

(31) 60/179,792 (32) 02.02.2000 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 7 на 31.07.2002
(45) Отпечатано на 31.07.2006
(46) Публикувано в бюлетин № 7
на 31.07.2006
(56) Информационни източници:
US 4814470

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH
FOUNDATION, INC., TALLAHASSEE, 100
SLIGER BUILDING, MC 2763, FLORIDA (US)

(72) Изобретател(и):
Robert A. Holton
Tallahassee, Florida (US)

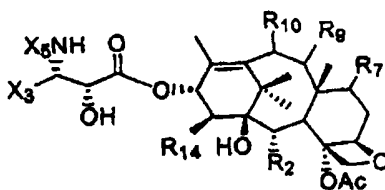
(74) Представител по индустриална
собственост:
Д-р Емил Габриел Бенатов, 1113 София,
ул. "Люлякова градина" бл. 36 Б

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US2001/003623, 02.02.2001

(87) № и дата на PCT публикация:
WO2001/057032, 09.08.2001

(54) ТАКСАНИ С ЕСТЕРЕН ЗАМЕСТИТЕЛ НА C₁₀ И ПРИЛОЖЕНИЕТО ИМ КАТО АНТИТУ-
МОРНИ АГЕНТИ

(57) Изобретението се отнася до таксани с естерен заместител на C₁₀, хидрокси заместител на C₇ и
разнообразни заместители на C₂, C₉, C₁₄ и в страничната верига. Съединенията са с формула



в която заместителите имат значения, посочени в описанието.

167 претенции

BG 64889 B1

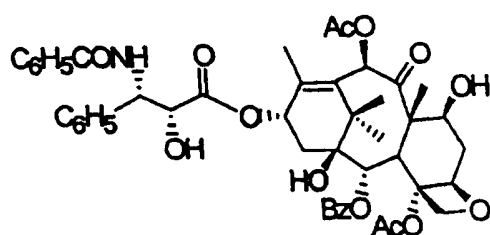
(54) ТАКСАНИ С ЕСТЕРЕН ЗАМЕСТИТЕЛ НА C₁₀ И ПРИЛОЖЕНИЕТО ИМ КАТО АНТИТУМОРНИ АГЕНТИ

Област на приложение

Настоящото изобретение се отнася до нови таксани, които са полезни като антигуморни агенти.

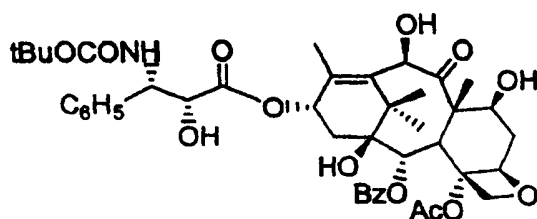
Предшествашо състояние на техниката

Групата на таксаните от семейството на терпените, към което спадат бакатин III и таксол, е обект на значителен интерес, както в биологично, така и в химично отношение. Самият таксол се използва като химиотерапевтичен агент срещу рак и притежава широк спектър от туморно-инхибиращо действие. Таксолът има 2'R, 3'S конфигурация и следната структурна формула



където Ac е ацетил.

Colin et al. описват в US 4814470, че определени таксолови аналози имат действие, значително по-силно от това на таксола. Един от тези аналози, обикновено даван като доцетаксел, има следната структурна формула



Въпреки че таксолът и доцетакселът са полезни химиотерапевтични агенти, ефективността им е ограничена, ограничена е и ефикасността им срещу определени типове рак, а също така се наблюдава токсичност, когато се приемат в различни дози. Следователно, остава нуждата от допълнителни химиотерапевтични агенти с подобрена ефикасност и по-ниска токсичност.

Техническа същност на изобретението

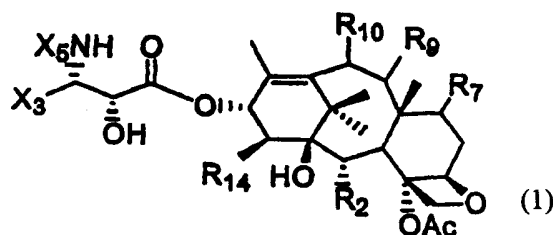
Сред предметите на настоящото изобретение са таксаните, сравнени с таксола и доцетаксела по отношение на ефективност като антигуморни агенти и по отношение на токсичността. Най-общо, тези таксани имат естерен заместител на C₁₀, различен от формиат, ацетат и хетерозаместен ацетат, хидроксид заместител на C₇ и редица заместители на C₃.

Накратко, настоящото изобретение се отнася до таксановата композиция, по-специално, фармацевтични композиции, включващи таксан и фармацевтично приемлив носител, а също и методи на приемане.

Част от другите предмети и характеристики на това изобретение ще бъдат очевидни, а други ще бъдат посочени по-нататък.

Описание на предпочитани варианти на изобретението

В един вариант на настоящото изобретение, таксаните от настоящото изобретение имат следната структура (1):



където R₂ представлява ацилокси група; R₇ представлява хидроксид група; R₉ представлява кетон, хидроксид или ацилокси група; R₁₀ представлява R_{10a}COO-; R_{10a} представлява хидрокарбилова група, заместена хидрокарбилова група или хетероцикло група, където споменатите хидрокарбилова или заместена хидрокарбилова група съдържат въглеродни атоми на алфа и бета позиции, спрямо въглеродния атом, свързващ заместителя R_{10a}; R₁₄ хидридо или хидроксид група; X₃ представлява заместени или незаместени алкилова група, алкенилова група, алкинилова група, фенилова или хетероцикло група, където алкиловата група включва поне два въглеродни атома; X₅ представлява -COX₁₀, -COOX₁₀ или -CONHX₁₀; X₁₀ представлява хидрокарбилова група, заместена хидрокарбилова група или хетероцик-

ло група; Ас представлява ацетилова група; или R_7 , R_9 и R_{10} , независимо един от друг, имат алфа или бета стереохимична конфигурация.

В един вариант, R_2 представлява естер ($R_{2a}C(O)O-$), карбамат ($R_{2a}R_{2b}NC(O)O-$), карбонат ($R_{2a}OC(O)O-$) или тиокарбамат ($R_{2a}SC(O)O-$), където R_{2a} и R_{2b} представляват, независимо един от друг, водород, хидрокарбилова група, заместена хидрокарбилова група или хетероцикло група. В предпочитания вариант, R_2 представлява естер ($R_{2a}C(O)O-$), където R_{2a} представлява арилова група или хетероароматна група. В друг предпочитан вариант, R_2 представлява естер ($R_{2a}C(O)O-$), където R_{2a} представлява заместена или незаместена фенилова група, фурилова група, тиенилова или пиридилова група. В един предпочитан вариант, R_2 представлява бензоилокси група.

Докато в един вариант на настоящото изобретение R_9 представлява кето група, в друг вариант може да има алфа или бета стереохимична конфигурация, за предпочитане бета стереохимична конфигурация, и може да бъде, например, алфа- или бета-хидрокси група или алфа- или бета-ацилокси група. Например, когато R_9 представлява ацилокси група, може да бъде естер ($R_{9a}C(O)O$), карбамат ($R_{9a}R_{9b}NC(O)O-$), карбонат ($R_{9a}OC(O)O-$) или тиокарбамат ($R_{9a}SC(O)O-$), където R_{9a} и R_{9b} представляват, независимо един от друг, водород, хидрокарбилова група, заместена хидрокарбилова група или хетероцикло група. Ако R_9 представлява естер ($R_{9a}C(O)O-$), R_{9a} представлява заместена или незаместена алкилова група, заместена или незаместена алкенилова група, заместена или незаместена арилова група или заместена или незаместена хетероароматна група. Още по-предпочитано е R_9 да представлява естер ($R_{9a}C(O)O$), където R_{9a} представлява заместена или незаместена фенилова група, заместена или незаместена фурилова група, заместена или незаместена тиенилова група или заместена или незаместена пиридилова група. В един вариант R_9 представлява ($R_{9a}C(O)O-$), където R_{9a} представлява метилова група, етилова група, пропилова група (права, разклонена или циклична), бутилова група (права, разклонена или циклична), пентилова група (права, разклонена или циклична) или хексилова (права, разклонена или циклична) група. В друг вариант R_9 представ-

лява ($R_{9a}C(O)O-$), където R_{9a} представлява заместена метилова група, заместена етилова група, заместена пропилова група (права, разклонена или циклична), заместена бутилова група (права, разклонена или циклична), заместена пентилова група (права, разклонена или циклична) или заместена хексилова група (права, разклонена или циклична), където заместителят/заместителите е/са селектирани от хетероцикло група, алкокси група, алкенокси група, алкинокси група, арилокси група, хидрокси група, защитена хидрокси група, кето група, ацилокси група, нитро група, аминоксидна група, тиолова група, кеталова група, ацеталова група, естер и етерни части, но несъдържащи фосфор части.

В един вариант на изобретението, R_{10} представлява $R_{10a}COO-$, където R_{10a} представлява (i) заместена или незаместена C_2 до C_8 алкилова (права, разклонена или циклична) група като етилова група, пропилова група, бутилова група, пентилова или хексилова група; (ii) заместена или незаместена C_2 до C_8 алкенилова (права, разклонена или циклична) група като етенилова група, пропенилова група, бутенилова група, пентенилова или хексенилова група; (iii) заместена или незаместена C_2 до C_8 алкинилова (права или разклонена) група като етинилова група, пропинилова група, бутинилова група, пентинилова или хексинилова група; (iv) заместена или незаместена фенилова група; или (v) заместена или незаместена хетероароматна група като фурилова група, тиенилова или пиридилова група. Заместителите могат да бъдат хидрокарбилова група или всеки заместител, съдържащ хетероатом, отбелязван навсякъде в описанието като заместена хидрокарбилова група. В предпочитан вариант на изобретението, R_{10a} представлява етилова група, права, разклонена или циклична пропилова група, права, разклонена или циклична бутилова група, права, разклонена или циклична пентилова група, права, разклонена или циклична хексилова група, права или разклонена пропенилова група, изобутенилова група, фурилова или тиенилова група. В друг вариант, R_{10a} представлява заместена етилова група, заместена пропилова група (права, разклонена или циклична), заместена пропенилова група (права или разклонена), заместена изобутенилова група, заместена фурилова или заместена тиенилова група, където заместителят/за-

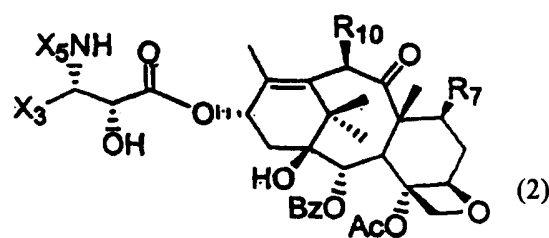
местителите е/са селектирани от хетероцикло група, алкокси група, алкенокси група, алкинокси група, арилокси група, хидрокси група, защитена хидрокси група, кето група, ацилокси група, нитро група, amino група, амидо група, тиолова група, кеталова група, ацеталова група, естер и естерни части, но не съдържащи фосфор части.

Примерните X_3 заместители включват заместена или незаместена C_2 до C_8 алкилова група, заместена или незаместена C_2 до C_8 алкенилова група, заместена или незаместена C_2 до C_8 алкинилова група, заместени или незаместени хетероароматни групи с 5- или 6-атомни пръстени и заместена или незаместена фенилова група. Предпочитаните примерни X_3 заместители включват заместена или незаместена етилова група, пропилова група, бутилова група, циклопропилова група, циклобутилова група, циклохексилова група, изобутенилова група, фурилова група, тиенилова или пиридинова група.

Примерните X_5 заместители включват $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ или $-CONHX_{10}$, където X_{10} представлява заместена или незаместена алкилова група, алкенилова група, фенилова или хетероароматна група. Предпочитаните примерни X_5 заместители включват $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ или $-CONHX_{10}$, където X_{10} представлява (i) заместена или незаместена C_1 до C_8 алкилова група като заместена или незаместена метилова група, етилова група, пропилова група (права, разклонена или циклична), бутилова група (права, разклонена или циклична), пентилова група (права, разклонена или циклична) или хексилова група (права, разклонена или циклична); (ii) заместена или незаместена C_2 до C_8 алкенилова група като заместена или незаместена етинилова група, пропенилова група (права, разклонена или циклична), бутенилова група (права, разклонена или циклична), пентенилова група (права, разклонена или циклична) или хексенилова група (права, разклонена или циклична); (iii) заместена или незаместена C_2 до C_8 алкинилова група като заместена или незаместена етинилова група, пропинилова група (права или разклонена), бутинилова група (права или разклонена), пентинилова група (права или разклонена) или хексинилова група (права или разклонена); (iv) заместена или незаместена фенилова група или (v) заместена или незаместена хетероароматна група като фури-

лова група, тиенилова или пиридинова група, където заместителят/заместителите е/са селектирани от хетероцикло група, алкокси група, алкенокси група, алкинокси група, арилокси група, хидрокси група, защитена хидрокси група, кето група, ацилокси група, нитро група, amino група, амидо група, тиолова група, кеталова група, ацеталова група, естер и естерни части, но не съдържащи фосфор части.

В един предпочитан вариант таксаните от настоящото изобретение имат следната структурна формула (2):



където R_7 представлява хидрокси група; R_{10} представлява $R_{10a}COO-$; X_3 представлява заместена или незаместена алкилова група, алкенилова група, алкинилова група или хетероцикло група, където алкиловата група включва поне два въглеродни атома; X_5 представлява $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ или $-CONHX_{10}$; и X_{10} представлява хидрокарбилова група, заместена хидрокарбилова група или хетероцикло група; и R_{10a} представлява хидрокарбилова група, заместена хидрокарбилова група или хетероцикло група, където споменатите хидрокарбилова или заместена хидрокарбилова група съдържат въглеродни атоми на алфа и бета позиции, спрямо въглеродния атом, свързващ заместителя R_{10a} ; Bz представлява бензоилова група; и Ac представлява ацетилова група.

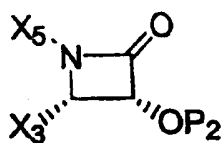
Например, в този предпочитан вариант, в който таксанът има структурна формула (2), R_{10a} може да бъде заместена или незаместена етилова група, пропилова или бутилова група, за предпочитане, заместена или незаместена етилова или пропилова група, по-препоръчително, заместена или незаместена етилова група, а още по-препоръчително, незаместена етилова група. Докато R_{10a} е селектиран от изброените, в един вариант X_3 е селектиран от заместена или незаместена алкилова група, алкенилова група, фенилова или хетероцикло група, по-препоръчително, заместена или незаместена алкенилова група, фенилова

представлява хетероцикло група; X_5 представлява бензоилова група, алкоксикарбонилна или хетероциклокарбонилна група, по-препоръчително, бензоилова група, третична бутоксикарбонилна или третична амилоксикарбонилна група, още по-препоръчително, третична бутоксикарбонилна група; R_2 представлява бензоилова група, R_9 представлява ацилокси група и R_{14} хидридо група. Във всяка от алтернативите на този вариант, когато таксанът има структурна формула (1), всеки от R_7 и R_{10} може да има бета стереохимична конфигурация, всеки от R_7 и R_{10} може да има алфа стереохимична конфигурация, R_7 може да има алфа стереохимична конфигурация, докато R_{10} има бета стереохимична конфигурация или R_7 може да има бета стереохимична конфигурация, а R_{10} може да има алфа стереохимична конфигурация.

Също така сред предпочитаните варианти са таксани със структурна формула (1) или (2), където R_{10} представлява R_{10a} COO-, където R_{10a} представлява пропилова група. В този вариант X_3 представлява, за предпочитане, циклоалкилова група, изобутенилова група, фенилова група, заместена фенилова група като р-нитрофенилова група или хетероцикло група, по-препоръчително, хетероцикло група, още по-препоръчително, фурилова група, тиенилова или пиридилова група; и X_5 представлява, за предпочитане, бензоилова група, алкоксикарбонилна или хетероциклокарбонилна група, а още по-препоръчително, бензоилова група, третична бутоксикарбонилна или третична амилоксикарбонилна група. Като алтернатива на този вариант, X_3 представлява хетероцикло група; X_5 представлява бензоилова група, алкоксикарбонилна или хетероциклокарбонилна група, по-препоръчително, бензоилова група, третична бутоксикарбонилна или третична амилоксикарбонилна група, още по-препоръчително, третична бутоксикарбонилна група; R_2 представлява бензоилова група, R_9 представлява кето група и R_{14} хидридо група. Като друга алтернатива на този вариант X_3 представлява хетероцикло група; X_5 представлява бензоилова група, алкоксикарбонилна или хетероциклокарбонилна група, по-препоръчително, бензоилова група, третична бутоксикарбонилна или третична амилоксикарбонилна група, още по-препоръчително, третична бутоксикарбонилна група; R_2 представлява бензоилова група, R_9 представлява кето група и R_{14} хидридо група. Като

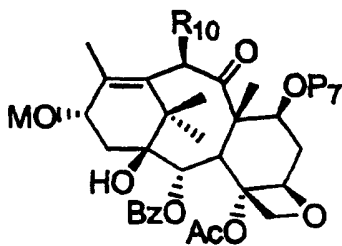
има алфа стереохимична конфигурация, R_7 може да има алфа стереохимична конфигурация, докато R_{10} има бета стереохимична конфигурация или R_7 може да има бета стереохимична конфигурация, а R_{10} може да има алфа стереохимична конфигурация.

Таксани с обща формула 1 могат да бъдат получени чрез обработване на бета-лактам с алкоксид с таксаново тетрациклично ядро и със заместители на C_{-13} - метални оксиди, до получаването на съединения с бета-амидо естерен заместител на C_{-13} (както е описано по-подробно в Holton, US 5,466,834), след което се отстраняват защитните хидроксигрупи. Бета-лактамът има следната структурна формула (3):



(3)

където P_2 представлява защитна хидроксигрупа и X_3 и X_5 имат значението, дефинирано по-горе, и алкоксидът има структурната формула (4):



(4)

където M представлява метален или амонячен остатък, P_7 представлява защитна хидроксигрупа и R_{10} има значението, дефинирано по-горе.

Алкоксид 4 може да бъде получен от 10-деацетилбакатин III (или негово производно) чрез селективна защита на $C_{(7)}$ хидроксилната група, след това се извършва естерификация на $C_{(10)}$ хидроксилната група, а след това се обработва с метален амид. В един вариант на настоящото изобретение $C_{(7)}$ хидроксилната група на 10-деацетилбакатин III се защитава селективно със силилова група, както е описано, например, от Denis, et al., (J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5917). Най-общо, силиращите агенти могат да се използват самостоятел-

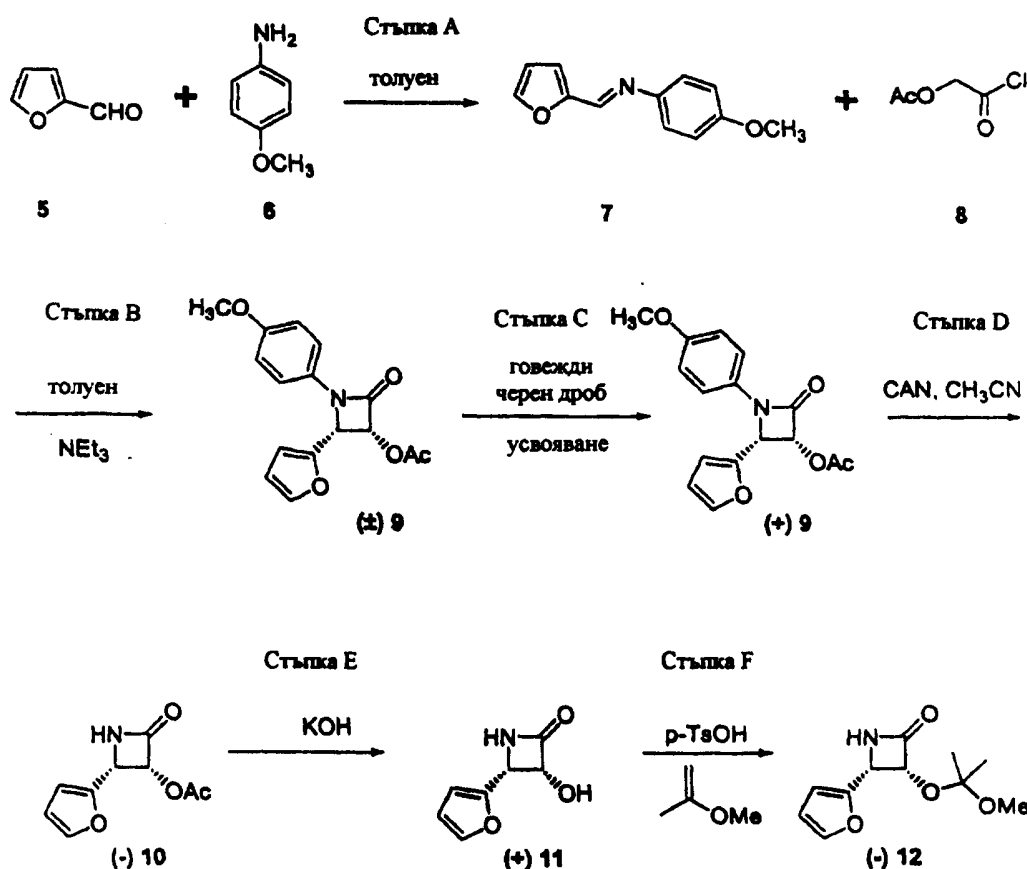
но или в комбинация с каталитично количество основа като, например, основи на алкални метали.

Като алтернатива, $C_{(10)}$ хидроксилната група на таксана може да бъде селективно ацилирана при отсъствието на основа, както е описано, например, в Holton et al., PCT WO 1999/009021. Ацилиращите агенти, които могат да се използват при селективното ацилиране на $C_{(10)}$ хидроксилната група на таксана, включват заместена или незаместена алкилова група или арилови анхидриди. За много ацилиращи агенти ацилирането на $C_{(10)}$ хидроксигрупата на таксана протича при съответната за процеса скорост, но е установено, че скоростта на реакцията се повишава при включването на киселина на Люис в реакционната смес. Предпочитаните киселини на Люис включват цинков хлорид, калаен хлорид, цериев хлорид, цериев трихлорид, меден хлорид, лантанов трихлорид, диспрозиев трихлорид и итербиев трихлорид. В случаите, когато ацилиращият агент е анхидрид, цинковият хлорид и цериевият трихлорид са предпочитани киселини на Люис.

Производни на 10-деацетилбакатин III с алтернативни заместители на $C_{(2)}$, $C_{(9)}$ и $C_{(14)}$ и методите за тяхното получаване са известни в областта. Таксановите производни с ацилокси заместители, различни от бензилокси група на $C_{(2)}$, могат да бъдат получени, например, както е описано в Holton et al., US 5728725 или Kingston et al., US 6002023. Таксани с ацилокси или хидроксигрупи заместители на $C_{(9)}$ на мястото на кетогрупата могат да бъдат получени, например, както е описано в Holton et al., US 6011056 или Gunawardana et al., US 5352806. Таксани с бета хидроксигрупи заместители на $C_{(14)}$ могат да бъдат получени от естествения 14-хидроксигрупа 10-деацетилбакатин III.

Методите за получаването и разтварянето на изходния материал бета-лактам, най-общо, са добре известни. Например, бета-лактамът може да се получи, както е описано в Holton et al., US 5,430,160, и получените енантиомерни смеси на бета-лактами могат да се разтворят чрез стереоселективна хидролиза като се използва липаза или ензим, както е описано, например, в US 5879929, US 5567614, или да се използва чернодробен хомогенат, както е описано, например, в PCT2000/041204. В предпочитан вариант, в който бета-лактамът представлява фурилов заместител на $C_{(4)}$ по-

зиция, бета-лактамът може да се получи, както е показано на следната реакционна схема:



където Ac представлява ацетилова група, NEt_3 представлява триетиламин, CAN представлява цериев амониев нитрат и p-TsOH представлява p-толуенсулфоновата киселина. Усвояването от говеждия черен дроб може да се извърши, например, чрез комбиниране на енан- 35 тиомерна смес на бета-лактама със суспензия на говежди черен дроб (получена, например, чрез прибавяне на 20 g замразен черен дроб в блендер, след което се добавя буферен разтвор с pH 8 до получаването на краен обем 1 l). 40

Съединения от формула 1 от настоящото изобретение са полезни за инхибиране на туморния растеж при бозайници, включително и хора, и е препоръчително да се приемат под формата на фармацевтична композиция, включваща ефективно количество от антигуморно съединение от настоящото изобретение в съчетание с поне един фармацевтичен или фармакологичен носител. Носителят, известен в областта, още, като ексципиент, пълнител, помощно средство, адjuвант или разредител, може да 45 50

бъде всяко вещество, което е фармацевтично инертно, осигурява подходяща консистенция или форма на композицията и което не намалява терапевтичния ефект на антигуморните съединения. Носителят се определя като "фармацевтично или фармакологично приемлив", ако не предизвиква нежелана, алергична или друга неблагоприятна реакция, когато се приема от бозайници, включително хора.

Фармацевтичните композиции, съдържащи антигуморните съединения от настоящото изобретение, могат да се приготвят по конвенционален метод. Подходящата формула зависи от избрания път на приемане. Композициите от настоящото изобретение могат да се приготвят за всеки път на приемане, стига по този път прицелната тъкан да е достъпна. Подходящите пътища на приемане, без да се ограничават само с тях, включват следните примери: перорално, парентерално (например, интравенозно, интраартериално, подкожно, ректално, интрамускулно, интраорбитално, интра-

капсуларно, интраспинално, интраперитонеално или интрастернално), повърхностно (назално, трансдермално, интраокуларно), интравезикално, интратекално, ентерално, пулмонално, интралимфатично, интракавитално, вагинално, трансуретрално, интрадермално, приемане през ушите, през млечните жлези, през лигавиците, букално, ортотопично, интратрахеално, перкутанно, ендоскопско, трансмукозно, сублингвално и интестинално приемане.

Фармацевтично приемливи носители, които се използват в композициите от настоящото изобретение, са добре познати на специалистите в областта и селекцията им е базирана на множество фактори: конкретното използвано антитуморно съединение и неговата концентрация, стабилност и необходимата му достъпност до организма; заболяването, неразположението или състоянието, което се третира с композицията; обектът, неговата възраст, размер и общо състояние; а също и пътят на приемане. Подходящи носители се определят лесно от специалист в областта (виж, например, J. G. Nairn, в Remington's Pharmaceutical Science (A. Gennaro, ed.), Mack Publishing Co., Easton, Pa., (1985), pp. 1492-1517, съдържанието на които е включено тук като справка).

За предпочитане е композициите да се приготвят като таблетки, диспергирани прахове, хапове, капсули, желатинови капсули, каплет, гелове, липозоми, гранули, разтвори, суспензии, емулсии, сиропи, еликсири, таблетки, дражета, бонбони или всякакви други дозиращи форми, които могат да се приемат перорално. Техниките и композициите за приготвяне на орални дозировки, които могат да се използват в настоящото изобретение, са описани в следните справки: 7. Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); и Ansel, Introduction to pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976).

Композициите от настоящото изобретение за перорално приемане включват ефективно количество от антитуморно съединение от настоящото изобретение във фармацевтично приемлив носител. Подходящи носители за твърди дозировки включват захари, нишестета и други конвенционални вещества, включително лактоза, талк, захароза, желатин, карбоксиметил-целулоза, агар, манитол, сорбитол,

калциев фосфат, калциев карбонат, натриев карбонат, каолин, алгинова киселина, акация, царевично нишесте, картофено нишесте, натриев захарин, магнезиев карбонат, трагакант, микрокристална целулоза, колоиден силициев диоксид, натриева модифицирана кармелоза, магнезиев стеарат и стеаринова киселина. Освен това, такива твърди дозировки могат да бъдат или да не бъдат обвити по познати техники; например, за да се забави дезинтеграцията и абсорбцията.

Също така антитуморните съединения от настоящото изобретение могат, за предпочитане, да бъдат приготвени за парентерално приемане, например, приготвени за инжекции, поставени интравенозно, интраартериално, подкожно, ректално, интрамускулно, интраорбитално, интракапсуларно, интраспинално, интраперитонеално или интрастернално. Композициите от изобретението за парентерално приемане включват ефективно количество от антитуморно съединение от настоящото изобретение във фармацевтично приемлив носител. Дозиращи форми, подходящи за парентерално приемане, включват разтвори, суспензии, дисперсии, емулсии или всякакви други дозиращи форми, които могат да се приемат парентерално. Техники и композиции за приготвяне на парентерални дозировки са познати на специалистите в областта.

Подходящи носители, използвани при приготвянето на течните дозиращи форми за перорално - или парентерално приемане, включват неводни, фармацевтично приемливи полярни разтворители като масла, алкохоли, амиди, естери, етери, кетони, въглеродороди и техни съответни смеси, а също така и вода, солени разтвори, декстрозни разтвори (например, DW5), разтвори на електролити или всяка друга водна, фармацевтично приемлива течност.

Подходящите неводни, фармацевтично приемливи полярни разтворители включват следните примери, но без да се ограничават с тях: алкохоли (например, алфа-глицеролформал, бета-глицеролформал, 1, 3-бутиленгликол, алифатни или ароматни алкохоли с 2-30 въглеродни атома като метанол, етанол, пропанол, изопропанол, бутанол, третичен бутанол, хексанол, октанол, амиленхидрат, бензилов алкохол, глицерин (глицерол), гликол, хексиленигликол, тетраhydroфурфурилов алкохол, лау-

рилов алкохол, цетилов алкохол или стеарилов алкохол), естери на мастни киселини и на мастни алкохоли като полиалкиленгликоли (например, полипропиленгликол, полиетиленгликол), сорбитан, захароза и холестерол); амиди (например, диметилацетамид (DMA), бензилбензоат DMA, диметилформамид, N-(бета-хидроксипропил)-лактамид, N, N-диметилацетамид амиди, 2-пиридинон, 1-метил-2-пиридинон или поливинилпиридон); естери (например, 1-метил-2-пиридинон, 2-пиридинон, ацетатни естери като моноацетин, диацетин и триацетин, алифатни или ароматни естери като етилов каприлат или октаоат, алкилолеат, бензилбензоат, бензилацетат, диметилсулфоксид (DMSO), глицеринови естери като моно-, ди- или триглицерилцитрати или тартарати, етилбензоат, етилацетат, етилкарбонат, етиллактат, етилолеат, естери на мастни киселини и сорбитан, естери на мастни киселини и производни на PEG, глицерилмоностеарат, глицеридни естери като моно-, ди- или триглицериди, естери на мастни киселини като изопропилмиристрат, естери на мастни киселини и производни на PEG като PEG-хидроксидолеат и PEG-хидроксистеарат, N-метил пиридинон, плуроник 60, полиестери на олеиновата киселина и полиоксиетиленсорбитола като поли(етоксилиран)₃₀₋₆₀ сорбитолполи(олеат)₂₋₄, поли(оксиетилен)₁₅₋₂₀ моноолеат, поли(оксиетилен)₁₅₋₂₀ моно-12-хидроксистеарат и поли(оксиетилен)₁₅₋₂₀ монорицинолеат, естери на полиоксиетилен сорбитан като полиоксиетилен-сорбитан моноолеат, полиоксиетилен-сорбитан монопалмитат, полиоксиетилен-сорбитанмонолаурат, полиоксиетилен-сорбитанмоностеарат и Polysorbate® 20, 40, 60 или 80 от ICI Americas, Wilmington, DE, поливинилпиридон, модифицирани алкиленокси естери на мастни киселини като хидрогенирано с полиоксил 40 рициново масло и полиоксиетилирани рицинови масла (например, разтвор на Cremophor® EL или разтвор на Cremophor® RH 40), захаридни естери на мастни киселини (например, кондензационния продукт на монозахарид (например, пентози като рибоза, рибулоза, арабиноза, ксилоза, ликсоза и ксилулоза, хексози като глюкоза, фруктоза, галактоза, маноза и сорбоза, триози, тетрози, хептози и октози), дизахариди (например, захароза, малтоза, лактоза и трехалоза) или олигозахариди или техни съответни смеси с C₄-C₂₂ мастна киселина/и (например, наситени мас-

тни киселини като каприлова киселина, капронова киселина, лауринова киселина, мирисилова киселина, палмитинова киселина и стеаринова киселина, и ненаситени мастни киселини като палмитолеинова киселина, олеинова киселина, елаидинова киселина, еруцинова киселина и линолова киселина)) или стероидни естери); алкилови, арилови или циклични етери с 2-30 въглеродни атома (например, диетилетер, тетрахидрофуран, диметилизосорбид, моноетилов етер на диетилен гликол); гликофуrol (етер на полиетиленгликол и тетрахидрофурурилов алкохол); кетони с 3-30 въглеродни атома (например, ацетон, метилетилкетон, метилизобутилкетон); алифатни, циклоалифатни или ароматни въгледороди с 4-30 въглеродни атома (например, бензен, циклохексан, дихлорометан, диоксолани, хексан, n-декан, n-додекан, n-хексан, сулфолан, тетраметиленсулфон, толуен, диметилсулфоксид (DMSO), или тетраметиленсулфоксид); масла от минерален, растителен, животински, естествен или синтетичен произход (например, минерални масла като алифатни въгледороди или въгледороди на въсчна основа, ароматни въгледороди, смесени алифатни и ароматни въгледороди и рафинирано парафиново масло, растителни масла като ленено масло, тунгово масло, масло от шафран, соя, рициново масло, памучно масло, фъстъчено масло, масло от рапица, кокосово масло, палмово масло, зехтин, царевично масло, масло от царевични зародиши, сусамово масло и фъстъчено масло, глицериди като моно-, ди- или триглицериди, животински масла като рибено масло, цетацеум, спермацет, масло от черен дроб от треска, халивер, сквален, сквален и масло от черен дроб на акула, олеинови масла и полиоксиетилирано рициново масло); алкилови или арилови халиди с 1-30 въглеродни атома и, по избор, повече от един халогенен заместител; метиленхлорид; моноетаноламин; петролеев етер: троламин; омега-3 полиненаситени мастни киселини (например, алфа-линоленова киселина, ейкосапентаенова киселина, докосапентаенова киселина или докосахексаенова киселина); полигликолов етер на 12-хидроксистеаринова киселина и полиетиленгликол (Solutol® HS-15 от BASF, Ludwigshafen, Germany); полиоксиетиленглицерол; натриев лаурат; натриев олеат или сорбитанмоноолеат.

Други фармацевтично приемливи разтворители, които могат да се използват в настоящото изобретение, са добре познати на специалистите в областта и са описани в The Chemotherapy Source Book (Williams & Wilkins Publishing), The Handbook of Pharmaceutical Excipients, (American Pharmaceutical Association, Washington, D. C., and The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, England, 1968), Modern Pharmaceutics, (G. Banker et al., eds., 3d ed.) (Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1995). The Pharmacological Basis of Therapeutics, (Goodman & Gilman, McGraw Hill Publishing), Pharmaceutical Dosage Forms, (H. Lieberman et al., eds.) (Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1980), Remington's Pharmaceutical Science (A. Gennaro, ed., 19th ed.) (Mack Publishing, Easton, PA, 1995), The United States Pharmacopeia 24, The national Formulary 19, (National Publishing, Philadelphia, PA, 2000), A. J. Spiegel et al., and Use of Nonaqueous Solvents in Parenteral Products, Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 52, no. 10, pp. 917-927 (1963).

Предпочитаните разтворители включват и тези, които стабилизират антитуморните съединения, като масла, богати на триглицериди, например, масло от шафран, соево масло или техни съответни смеси, и модифицирани алкиленокси естери на мастни киселини като хидрогенирано с полиоксил 40 рициново масло и полиоксиетилирано рициново масло (например, разтвор на Cremophor® EL или разтвор на Cremophor® RH 40). Триглицериди, които могат да се намерят в търговската мрежа, включват Intralipid® емулгирано соево масло (Kabi-Pharmacia Inc., Stockholm, Sweden), Nutralipid® емулсия (McGaw, Irvine, California), Liposyn® II 20 % емулсия (20 % разтвор на мастна емулсия, съдържащ 100 mg масло от шафран, 100 mg соево масло, 12 mg яйчени фосфатиди и 25 mg глицерин на ml разтвор; Abbott Laboratories, Chicago, Illinois), Liposyn® III 2 % емулсия (2 % разтвор на мастна емулсия, съдържащ 100 mg масло от шафран, 100 mg соево масло, 12 mg яйчени фосфатиди и 25 mg глицерин на ml разтвор; Abbott Laboratories, Chicago, Illinois), естествени или синтетични производни на глицерол, съдържащи докосахексаеноилова група на нива между 25 % и 100 % от теглото спрямо totalното съдържание на мастни киселини (Dhasco® (от

Martek Biosciences Corp., Columbia, MD) DHA Maguro® (от Daito Enterprises, Los Angeles, CA). Soyacal® и Travemulsion®. Етанолът е предпочитан разтворител за разтваряне на антитуморното съединение за получаване на разтвори, емулсии и други подобни.

В композициите на настоящото изобретение могат да се включат за различни цели допълнителни второстепенни разтворители, които са добре познати във фармацевтичната индустрия. Тези компоненти, в по-голямата си част, придават на композицията характеристики, повишаващи задържането на антитуморното съединение в мястото на приложението, защитават стабилността на композицията, контролират pH, улесняват обработването на антитуморното съединение във фармацевтични формули и други подобни. За предпочитане, всеки от тези компоненти е индивидуално представен с по-малко от 15 тегл. % от totalната композиция, за предпочитане, с по-малко от 5 тегл. %, а още по-предпочитано, с по-малко от 0.5 тегл. % от totalната композиция. Някои компоненти, като филтри и разтворители, могат да достигнат до 90 тегл. % от totalната композиция, като това е добре известно в областта. Такива добавки включват криопротектори за предотвратяване на реприципитацията на таксана, повърхностно активни, овлажняващи или емулгиращи агенти (например, лецитин, полисорбат-80. Tween® 80, плуроник 60, полиоксиетиленстеарат), консерванти (например, етил-р-хидроксibenзоат), микробни консерванти (например, бензилов алкохол, фенол, m-крезол, хлоробутанол, сорбинова киселина, тимерозал и парабен), pH-коригиращи или буферизиращи агенти (например, киселини, основи, натриев ацетат, сорбитанмонолаурат), агенти, коригиращи осмотичността (например, глицерин), съгъстители (например, алуминиев моностеарат, стеаринова киселина, цетилов алкохол, стеарилов алкохол, гума арабика, метилцелулоза, хидроксипропилцелулоза, тристеарин, цетилови восъчни естери, полиетиленгликол), оцветители, бои, вещества, улесняващи втечняването, нелетливи силикони (например, циклометикон), клейове (например, бентонити), повърхностно активни вещества, набухватели, ароматизатори, подсладителни, адсорбенти, пълнители (например, захари като лактоза, захароза, манитол или сорбитол, целулоза или калциев фосфат), разреждатели (например, вода,

солен разтвор, разтвори на електролити), носители (например, нишестета като царевично нишесте, пшенично нишесте, оризово нишесте или картофено нишесте, желатин, трагакант, метилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза, 5 натриева карбоксиметилцелулоза, поливинилпиролidon, захари, полимери, акация), дезинтегратори (например, нишестета като царевично нишесте, пшенично нишесте, оризово нишесте, картофено нишесте или карбоксиметил 10 нишесте, пространствено омрежен поливинилпиролidon, агар, алгинова киселина или нейна съответна сол като натриев алгинат, модифицирана натриева целулоза или кросповидон), лубриканти (например, силиций, талк, стеаринова киселина или нейни съответни соли като 15 магнезиев стеарат или полиетиленгликол), обвиващи агенти (например, концентрирани захарни разтвори, включващи гума арабика, талк, поливинилпиролidon, карбопол гел, полиетиленгликол или титаниев диоксид) и антиоксиданти (например, натриев метабисулфит, натриев бисулфит, декстроза, феноли и тиофеноли).

В предпочитан вариант, фармацевтичната композиция от настоящото изобретение включва поне един неводен, фармацевтично приемлив разтворител и антитуморно съединение с разтворимост в етанол поне около 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700 или 800 mg/ml. 30 Без да е свързано със специална теория, се смята, че разтворимостта на антитуморното съединение в етанол е пряко свързана с неговата ефективност. Също така антитуморното съединение може да се кристализира от разтвор. С 35 други думи, кристално антитуморно съединение, каквото съединение 1393, може да се разтвори в разтворител до получаването на разтвор, след което може да се рекристализира чрез изпаряване на разтворителя, без да се формира аморфно антитуморно съединение. Също така е препоръчително антитуморното съединение да има ID50 стойност (например, концентрацията на лекарственото средство, оказващо 50 % инхибиране на формирането на колония), поне 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пъти по-голяма от тази на паклитаксела, когато се измерва спрямо протокола, приложен към работните примери. 45

Дозировката на приемане по тези пътища може да бъде прекъсната или непрекъсната в зависимост, например, от физиологичното

състояние на пациента, от това дали целта на приемането е терапевтична или профилактична, а също и от други фактори, известни на практикуващите в областта специалисти.

Стандартните специалисти в областта на лечението на рака лесно могат да определят дозировка и режим на приемане на фармацевтичната композиция от настоящото изобретение. Разбираемо е, че дозировката на антитуморните съединения ще зависи от възрастта, пола, общото здравословно състояние и телото на пациента, от вида на допълнителното лечение, ако има такова, от честотата на лечението и природата на желания ефект. За всеки модел на лечение, конкретното количество прието антитуморно вещество, а също така и дозиращата схема, необходима за постигането на описаните тук благоприятни ефекти, също ще зависят, частично, от редица фактори като биоприложимост на антитуморното съединение, лекуваното заболяване, желаната терапевтична доза и още други фактори, очевидни за специалистите в областта. Приетата доза при животни, и особено при човек, в контекста на настоящото изобретение, трябва да бъде достатъчна, за да предизвика желаната терапевтична реакция при животното за приемлив период от време. За предпочитане, за ефективно количество от антитуморното съединение, независимо дали е прието перорално или по друг път, се смята всяко количество, което е в състояние да предизвика желаната терапевтична реакция, когато се приема по съответния път. Препоръчително е композициите за перорално приемане да са приготвени така, че единична доза в един или повече перорални препарати да съдържа поне 20 mg от антитуморното съединение на m² повърхност на пациента или поне 50, 100, 150, 200, 300, 400 или 500 mg от антитуморното съединение на m² повърхност на пациента като средната повърхност на човешкото тяло е 1.8 m². За предпочитане е единична доза от композицията за перорално приемане да съдържа от около 20 до около 600 mg от антитуморното съединение на m² повърхност на пациента, по-препоръчително е от около 25 до около 400 mg/m², още по-препоръчително е от около 40 до около 300 mg/m², а най-препоръчително е от около 50 до около 200 mg/m². За предпочитане е композициите за парентерално приемане да са приготвени така, че единична доза

в един или повече перорални препарата да съдържа поне 20 mg от антитуморното съединение на m^2 повърхност на пациента или поне 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400 или 500 mg от антитуморното съединение на m^2 повърхност на пациента. За предпочитане е единична доза в един или повече парентерални препарата да съдържа от около 20 до около 500 mg от антитуморното съединение на m^2 повърхност на пациента, по-препоръчително е от около 40 до около 400 mg/ m^2 , а още по-препоръчително е от около 60 до около 350 mg/ m^2 . Дозировката може да варира в зависимост от дозиращата схема, която при необходимост може да се коригира, за да се постигне желания терапевтичен ефект. Трябва да се отбележи, че посочените тук интервали на ефективни дози не ограничават изобретението и представляват предпочитани интервали на дозировка. За стандартните специалисти в областта е разбираемо и напълно възможно да се определи най-подходящата дозировка спрямо конкретния случай, без да са необходими крайни експерименти.

Препоръчителната концентрацията на антитуморното съединение в течна фармацевтична композиция е от около 0.01 mg до около 10 mg на ml композиция, по-препоръчителна концентрация е от около 0.1 mg до около 7 mg на ml, още по-препоръчителна е концентрацията от около 0.5 mg до около 5 mg на ml, а най-препоръчителна е от около 1.5 mg до около 4 mg на ml. Относително ниските концентрации са предпочитани, тъй като антитуморното съединение е по-разтворимо в разтвора при ниски концентрации. Концентрацията на антитуморното съединение в твърда фармацевтична композиция за перорално приемане е препоръчително да бъде в % тегл.: между около 5 и 50 спрямо тоталното тегло на композицията, по-препоръчително е да бъде между около 8 и около 40, а най-препоръчително е да бъде между около 10 и около 30.

В един вариант разтворите за перорално приемане се приготвят чрез разтваряне на антитуморното съединение във всеки фармацевтично приемлив разтворител, който може да разтвори съединението (например, етанол или метиленхлорид) до получаването на разтвор. Към разтвора се прибавя подходящ обем от носител, също под формата на разтвор, например, като разтвор на Cremophor® EL, като се разбърква до получаването на фармацев-

тично приемлив разтвор за перорално приемане от пациент. По желание такива разтвори могат да съдържат или да не съдържат минимални количества етанол, за когото се знае, че, приет в определени концентрации в композиции за перорално приемане, предизвиква неблагоприятен физиологичен ефект.

В друг вариант се приготвят прахове или таблетки за перорално приемане чрез разтваряне на антитуморно съединение във всеки фармацевтично приемлив разтворител, който може да разтвори съединението (например, етанол или метиленхлорид) до получаването на разтвор. По избор, разтворителят може да бъде изпарим при изсушаване на разтвора под вакуум. Преди изсушаването към разтвора може да се добави допълнителен носител като разтвор на Cremophor® EL. Полученият разтвор се изсушава под вакуум до получаването на стъклена маса. След това стъклената маса се смесва с носител до получаването на прах. Прахът може да се смеси с пълнители или с други конвенционални таблетки агенти и се обработва до получаването на таблета за перорално приемане от пациент. Освен това, прахът може да се добави към всеки течен носител, както е описано по-горе, до получаването на разтвор, емулсия, суспензия или други препарати за перорално приемане.

Емулсии за парентерално приемане могат да се приготвят чрез разтваряне на антитуморно съединение във всеки фармацевтично приемлив разтворител, който може да разтвори съединението (например, етанол или метиленхлорид) до получаването на разтвор. Към разтвора се прибавя подходящ обем от носител, също под формата на емулсия, например, като емулсия на Liposyn® II или Liposyn® III, като се разбърква до получаването на фармацевтично приемлива емулсия за парентерално приемане от пациент. По желание, такива емулсии могат да съдържат или да не съдържат минимални количества етанол или разтвор на Cremophor®, за когото се знае, че, приет в определени концентрации в композиции за парентерално приемане, предизвиква неблагоприятен физиологичен ефект.

Разтвори за парентерално приемане могат да се приготвят чрез разтваряне на антитуморно съединение във всеки фармацевтично приемлив разтворител, който може да разтвори съединението (например, етанол или мети-

ленхлорид) до получаването на разтвор. Към разтвора се прибавя подходящ обем от носител, също под формата на разтвор, например, като разтвор на Ctemorphor®, като се разбърква до получаването на фармацевтично приемлив разтвор за парентерално приемане от пациент. По желание такива разтвори могат да съдържат или да не съдържат минимални количества етанол или разтвор на Ctemorphor®, за които се знае, че, приети в определени концентрации в композиции за парентерално приемане, предизвикват неблагоприятен физиологичен ефект.

По желание, емулсиите или разтворите за перорално или парентерално приемане, описани по-горе, могат да се опаковат в IV пластмасови пакетчета, шишенца или други конвенционални контейнери, в концентрирана форма или разтворени във всяка фармацевтично приемлива течност като солени разтвори, до получаването на приемлива концентрация на таксана преди приложение, както е известно в областта.

Определения

Термините “въглеводород” и “хидрокарбилова група”, употребени тук, описват органични съединения или радикали, състоящи се изключително от елементите въглерод и водород. Тези части включват алкилови, алкенилови, алкинилови и арилови части. Тези части също включват алкилови, алкенилови, алкинилови и арилови части, заместени с други алифатни или циклични въглеводородни групи като алкарилови, алкенарилови и алкинарилови. Ако няма други специални индикации, тези части включват, за предпочитане, от 1 до 20 въглеродни атома.

“Заместените хидрокарбилови” части, описани тук, са хидрокарбилови части, заместени с поне един атом, различен от въглерод, включително части, в които атом от въглеродната верига е заместен с хетероатом като азотен, кислороден, силициев, фосфорен, борен, серен или халогенен атом. Тези заместители включват халогенен атом, хетероцикло група, алкокси група, алкенокси група, алкинокси група, арилокси група, хидрокси група, защитена хидрокси група, кето група, ацилова група, ацилокси група, нитро група, аминоксидна група, амидо група, нитро група, циано група, тиоло-

ва група, кетали, ацетали, естери и етери.

Терминът “хетероатом” означава атоми, различни от въглерод и водород.

“Заместените метилови” части, описани тук, представляват метилови групи, в които въглеродният атом е ковалентно свързан с поне един хетероатом и, по избор, с водород като хетероатомът е, например, азотен, кислороден, силициев, фосфорен, борен, серен или халогенен атом. На свой ред, хетероатомът може да бъде заместен с други атоми до получаването на хетероцикло група, алкокси група, алкенокси група, алкинокси група, арилокси група, хидрокси група, защитена хидрокси група, оксидна група, ацилокси група, нитро група, аминоксидна група, амидо група, тиолова група, кетали, ацетали, естери или етерни части.

“Хетерозаместените ацетатни” части, описани тук, представляват ацетатни групи, в които въглеродът от метиловата група е ковалентно свързан с поне един хетероатом и, по избор, с водород като хетероатомът е, например, азотен, кислороден, силициев, фосфорен, борен, серен или халогенен атом. На свой ред, хетероатомът може да бъде заместен с други атоми до получаването на хетероцикло група, алкокси група, алкенокси група, алкинокси група, арилокси група, хидрокси група, защитена хидрокси група, оксидна група, ацилокси група, нитро група, аминоксидна група, амидо група, тиолова група, кетали, ацетали, естери или етерни части.

Ако няма други специални индикации, алкиловите групи, описани тук, за предпочитане, представляват нисша алкилова група, съдържаща от един до осем въглеродни атома в главната верига и до 20 въглеродни атома. Те могат да бъдат в права или разклонена верига или в циклична верига, включваща метилова група, етилова група, пропилова група, изопропилова група, бутилова група, хексилова група и други.

Ако няма други специални индикации, алкениловите групи, описани тук, за предпочитане, представляват нисша алкенилова група, съдържаща от два до осем въглеродни атома в главната верига и до 20 въглеродни атома. Те могат да бъдат в права или разклонена верига или в циклична верига, включваща етенилова група, пропенилова група, изопропенилова група, бутенилова група, изобутенилова група, хексенилова група и други.

Ако няма други специални индикации, алкиниловите групи, описани тук, за предпочитане, представляват нисша алкинилова група, съдържаща от два до осем въглеродни атома в главната верига и до 20 въглеродни атома. Те могат да бъдат в права или разклонена верига, включваща етинилова група, пропинилова група, бутинилова група, изобутинилова група, хексинилова група и други.

Термините "арилова група" или "ар", използвани тук поотделно или като част от друга група, означават заместени, по избор, хомоциклични, ароматни групи, за предпочитане, моноциклични или бициклични групи, съдържащи от 6 до 12 въглеродни атома в пръстенната част, като фенилова група, бифенилова група, нафтилова група, заместена фенилова група, заместена бифенилова група или заместена нафтилова група. Сред по-предпочитаните арилови групи са фениловата и заместената фенилова група.

Термините "халогенен атом" или "хало", използвани тук поотделно или като част от друга група, означават хлорен, бромнен, флуорен или йоден атом.

Термините "хетероцикло" или хетероциклична група", използвани тук поотделно или като част от друга група, означават заместени, по избор, напълно наситени или ненаситени, моноциклични или бициклични, ароматни или неароматни групи с поне един хетероатом в поне един пръстен, за предпочитане, с 5 или 6 атома във всеки пръстен. За предпочитане, хетероцикло групата има 1 или 2 кислородни атома, 1 или 2 серни атома и/или 1 до 4 азотни атома в пръстена и може да бъде свързана с останалата част от молекулата чрез въглероден атом или хетероатом. Примерите за хетероцикло група включват хетероароматни групи като фурилова група, тиенилова група, пиридилова група, оксазолилова група, пиролилова група, индолилова група, квинолилова или изоквинолилова група и други подобни. Примерите за заместители включват една или повече от следните групи: хидрокарбилова група, заместена хидрокарбилова група, кето група, хидрокси група, защитена хидрокси група, ацилова група, ацилокси група, алкокси група, алкенокси група, алкинокси група, арилокси група, халогенен атом, амидо група, аминоксидна група, нитро група, циано група, тиолова група, кетали, ацетали, естери и етери.

Терминът "хетероароматна група", използван тук поотделно или като част от друга група, означава заместени, по избор, ароматни групи с поне един хетероатом в поне един пръстен, за предпочитане, с 5 или 6 атома във всеки пръстен. За предпочитане, хетероароматната група има 1 или 2 кислородни атома, 1 или 2 серни атома и/или 1 до 4 азотни атома в пръстена и може да бъде свързана с останалата част от молекулата чрез въглероден атом или хетероатом. Примерите за хетероароматни групи включват фурилова група, тиенилова група, пиридилова група, оксазолилова група, пиролилова група, индолилова група, квинолилова или изоквинолилова група и други подобни. Примерите за заместители включват една или повече от следните групи: хидрокарбилова група, заместена хидрокарбилова група, кето група, хидрокси група, защитена хидрокси група, ацилова група, ацилокси група, алкокси група, алкенокси група, алкинокси група, арилокси група, халогенен атом, амидо група, аминоксидна група, нитро група, циано група, тиолова група, кетали, ацетали, естери и етери.

Терминът "ацилова група", използван тук поотделно или като част от друга група, означава частта, получена при отстраняването на хидроксилната група от -COOH групата на органична карбоксилна киселина, например, $RC(O)-$, където R представлява R^1 , R^1O- , R^1R^2N- или R^1S- като R^1 представлява хидрокарбилова група, хетерозаместена хидрокарбилова група или хетероцикло група, а R^2 представлява водороден атом, хидрокарбилова група или заместена хидрокарбилова група.

Терминът "ацилокси", използван тук поотделно или като част от друга група, означава ацилова група, както е описано по-горе, свързана чрез кислороден мост ($-O-$), например, $RC(O)O-$, където R има значението дефинирано във връзка с термина "ацилова група".

Ако няма други индикации, алкоксикарбонилокси частите, описани тук, включват нисш въглеродород или заместен въглеродород или заместени въглеродородни части.

Ако няма други индикации, карбамонилкси частите, описани тук, представляват производни на карбаминовата киселина, в които единият или двата водородни атома на ами-

но групата са заместени, по избор, с хидрокарбилова част, заместена хидрокарбилова или хетероцикло част.

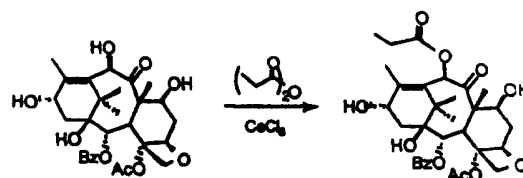
Термините "хидроксилна защитна група" и "хидрокси защитна група", използвани тук, означават група, която може да защити свободна хидроксилна група ("защитена хидроксилна"), която, в съответствие с реакцията, изискваща защитаване, може да бъде отстранена, без да се засегне останалата част от молекулата. Голям брой защитни групи за хидроксилната група и съответното им синтезиране могат да бъдат открити в "Protective Groups in Organic Synthesis" от T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981, или Fieser & Fieser. Примерите за хидроксилни защитни групи включват метоксиметилова група, 1-етоксиетилова група, бензилоксиметилова група, (бета.-триметилсилилетокси)метилова група, тетрахидропиранилова група, 2,2,2-трихлороетоксикарбонилна група, t-бутил(дифенил)силилова група, триалкилсилилова група, трихлорометоксикарбонилна група и 2,2,2-трихлороетоксиметилова група.

Както са използвани тук, "Ac" означава ацетилова група; "Bz" означава бензоилова група; "Et" означава етилова група; "Me" означава метилова група; "Ph" означава фенилова група; "iPr" означава изопропилова група; "tBu" и "t-Bu" означава третична бутилова група; "R" означава нисша алкилова група, освен ако няма никакви други специални означения; "Py" означава пиридин или пиридилова група; "TES" означава триетилсилилова група; "TMS" означава триметилсилилова група; "LAN" означава литиево-алуминиев хидрид; "10-DAB" означава 10-дезацетилбакатин III; "амино защитните групи" включват следните примери, без да се ограничават с тях, карбамати, например, 2,2,2-трихлороетилкарбамат или третичен бутилкарбамат; "защитена хидрокси група" означава -OR, където R представлява хидрокси защитна група; "tBuOCO" и "BOC" означават третична бутоксикарбонилна група; "tAmOCO" означава третична амилоксикарбонилна група; "PhCO" означава фенилкарбонилна група; "2-FuCO" означава 2-фурилкарбонилна група; "2-ThCO" означава 2-тиенилкарбонилна група; "2-PyCO" означава 2-пиридилкарбонилна група; "3-PyCO" означава 3-пиридилкарбонилна група; "4-PyCO" означава 4-пиридилкарбонилна група; "C₄H₉CO" означава бутенилкарбонилна

група; "EtOCO" означава етоксикарбонилна група; "ibueCO" означава изобутенилкарбонилна група; "iBuCO" означава изобутилкарбонилна група; "iBuOCO" означава изобутоксикарбонилна група; "iPrOCO" означава изопропилоксикарбонилна група; "nPrOCO" означава n-пропилоксикарбонилна група; "nPrCO" означава n-пропилкарбонилна група; "C₃H₇CO" означава транс-пропенилкарбонилна група; "ibue" означава изобутенилова група; "THF" означава тетраhydroфуран; "DMAP" означава 4-диметиламинопиридин; "LHMDS" означава литиев хексаметилдисилазанид.

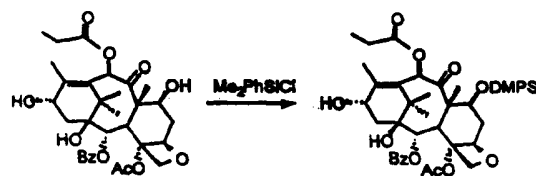
Примерно изпълнение на изобретението

Пример 1.



10-пропионил-10-деацетилбакатин III.

Към разтвор на 0.2 g (0.367 mmol) 10-деацетилбакатин III и 0.272 g (1.10 mmol) CeCl₃ в 10 ml THF се добавят 2.35 ml (18.36 mmol) пропионов анхидрид при 25°C. След 30 min реакционната смес се разрежда с 200 ml EtOAc, след което се промива три пъти с наситен воден разтвор на NaHCO₃ и солен разтвор. Органичният екстракт се изсушава над Na₂SO₄ и се концентрира във вакуум. Суровото твърдо вещество се пречиства чрез течна хроматография върху колона силикагел като за елюиращ разтворител се използва 70 % EtOAc/хексан до получаването на 0.199 g (90 %) 10-пропионил-10-деацетилбакатин III като твърдо вещество.

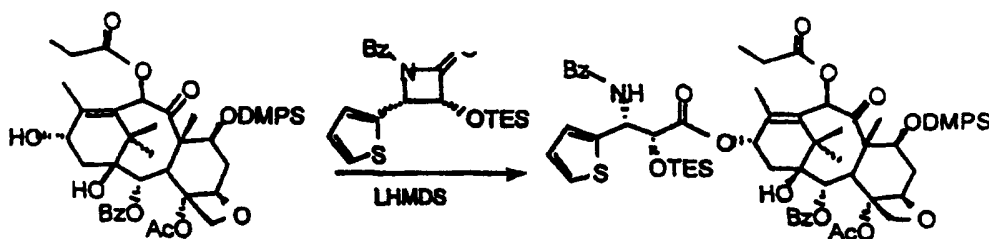


7-диметилфенилсилил-10-пропионил-10-деацетилбакатин III. Към разтвор на 0.200 g (0.333 mmol) 10-пропионил-10-деацетилбакатин III в 12 ml THF се добавят на капки 0.668 ml (4.00 mmol) хлордиметил-фенилсилан и 2.48 ml (30.64 mmol) пиридин при -10°C, в азотна атмосфера. След 90 min сместа

се разрежда със 100 ml смес в съотношение 1:1 етилацетат и хексан. Сместа се промива с 20 ml наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и органичният слой се отстранява. Водният слой се екстрахира с 30 ml смес в съотношение 1:1 етилацетат и хексан и комбинирани

5

органичните екстракти се промиват със солен разтвор, изсушават се над Na_2SO_4 и се концентрират във вакуум. Суровото твърдо вещество се пречиства чрез течна хроматография върху колона силикагел като за елюиращ разтворител се използва 50 % EtOAc/хексан до получаването на 0.242 g (99 %) 7-диметилфенилсилил-10-пропионил-10-деацетилбакатин III като твърдо вещество.



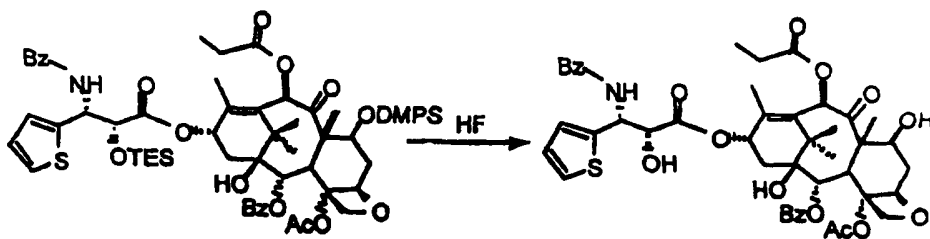
7-диметилфенилсилил-2'-О-триетилсилил-3'-десфенил-3'-(2-тиенил)-10-пропионил-10-деацетил таксол. Към разтвор на 400 g (0.544 mmol) 7-диметилфенилсилил-10-пропионил-10-деацетилбакатин III в 5.5 ml THF се добавят 0.681 ml (0.681 mmol) 1 M разтвор на LiHMDS в THF в азотна атмосфера, при -45-°C. След 1 h към разтвора се добавят бавно 0.317 g (0.818 mmol) *cis*-N-бензоил-3-триетилсилилокси-4-(2-тиенил)-азетидин-2-он в 3 ml THF. Сместа се затопля до 0°C и след 3 h се добавят 10 ml наситен воден разтвор на натри-

20

25

30

ев бикарбонат, след което сместа се екстрахира три пъти с 50 ml етилацетат. Комбинирани органични екстракти се промиват със солен разтвор, изсушават се над Na_2SO_4 и се концентрират във вакуум. Суровото твърдо вещество се пречиства чрез течна хроматография върху колона силикагел като за елюиращ разтворител се използва 40 % EtOAc/хексан до получаването на 0.531 g (87 %) 7-диметилфенилсилил-2'-О-триетилсилил-3'-десфенил-3'-(2-тиенил)-10-пропионил-10-деацетил таксол като твърдо вещество.



3'-десфенил-3'-(2-тиенил)-10-пропионил-10-деацетил таксол. Към разтвор на 0.521 g (0.464 mmol) 7-диметилфенилсилил-2'-О-триетилсилил-3'-десфенил-3'-(2-тиенил)-10-пропионил-10-деацетил таксол в 2 ml CH_3CN и 2 ml пиридин се добавя 0.5 ml разтвор на 30 % HF във вода при 0°C. След 3 h се добавят 20 ml наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, след което сместа се екстрахира три пъти с 50 ml етилацетат. Комбинирани органични екстракти се промиват със солен разтвор, изсушават се над Na_2SO_4 и се концентрират във

45

50

вакуум. Суровото твърдо вещество се пречиства чрез течна хроматография върху колона силикагел като за елюиращ разтворител се използва 70 % EtOAc/хексан до получаването на 0.405 g (100 %) 3'-десфенил-3'-(2-тиенил)-10-пропионил-10-деацетил таксол като твърдо вещество. Т. т. 154-155°C; $[\alpha]_D^{25}$ -45.0 (с 0.1 в CHCl_3); Анализ. Изчисл. за $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{NO}_{14}\text{S}$: C, 63.22; H, 5.88. Намерено: C, 62.94; H, 5.97.

3'-десфенил-3'-(2-тиенил)-10-пропионил-10-деацетил таксол
 ^1H NMR данни (CDCl_3)

3'-Десфенил-3'-(2-тиенил)-10-пропионил-10-деацетил таксол

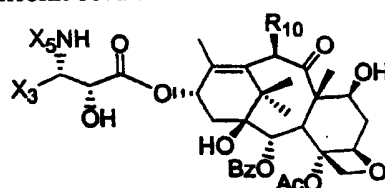
¹H NMR данни (CDCl₃)

Протон	ppm	структура	J(Hz)
2'	4,78	dd	H3'(2,1), 2'OH(4,1)
2'OH	3,51	d	H2'(4,1)
3'	6,07	dd	NH(8,6), H2'(2,1)
5'	7,04	dd	(3,5), (5,0)
1OH	1,68	s	
2	5,69	d	H3(7,0)
3	3,85	d	H2(7,0)
4Ac	2,42	s	
5	4,96	app d	
6a	2,45 - 2,60	app m	
6b	1,89	ddd	H7(10,9), H5(2,5), H6a(14,5)
7	4,42	ddd	7OH(4,2), H6a(6,8), H6b(10,8)
7OH	2,45 - 2,60	app m	
10	6,32	s	
13	6,27	app t	H14a,b(9,0)
14a	2,40 - 2,43	app m	
14b	2,34	dd	H14a(15,5), H13(9,0)
Me 16	1,16	s	
Me 17	1,25	app m	
Me 18	1,84	s	
Me 19	1,70	s	
20a	4,31	d	H20b(8,5)
20b	4,22	ddd	H20a(8,5)
o-бензоат	8,14 - 8,16	m	
o-бензамид	7,72 - 7,73	m	
NH	6,88	d	H3'(8,6)
CH ₃ CH ₂	1,24	t	CH ₃ CH ₂ (7,0)
CH ₃ CH ₂	2,40 - 2,60	app m	

Пример 2.

Извършват се процесите, описани в пример 1, но бета-лактамът от пример 1 се замества с други подходящо защитени бета-лактами

като се получава серия съединения със структурна формула (13), а комбинациите от заместители са дадени в следната таблица.



(13)

Състав	X ₅	X ₃	R ₁₀
0499	tBuOCO-	изобутенил	EtCOO-
0503	tBuOCO-	2-пиридил	EtCOO-
0517	tBuOCO-	3-пиридил	EtCOO-
0521	tBuOCO-	4-пиридил	EtCOO-
0536	tBuOCO-	2-фурил	EtCOO-
0549	tBuOCO-	3-фурил	EtCOO-
0550	tBuOCO-	2-тиенил	EtCOO-
0562	tBuOCO-	3-тиенил	EtCOO-

0578	tBuOCO-	циклопропил	EtCOO-
0583	tBuOCO-	изопропил	EtCOO-
0596	tBuOCO-	циклобутил	EtCOO-
0602	tBuOCO-	p-нитрофенил	EtCOO-
0611	tBuOCO-	фенил	EtCOO-
0625	PhCO-	изобутенил	EtCOO-
0634	PhCO-	2-пиридил	EtCOO-
0647	PhCO-	3-пиридил	EtCOO-
0659	PhCO-	4-пиридил	EtCOO-
0663	PhCO-	2-фурил	EtCOO-
0670	PhCO-	3-фурил	EtCOO-
0687	PhCO-	2-тиенил	EtCOO-
0691	PhCO-	3-тиенил	EtCOO-
0706	PhCO-	циклопропил	EtCOO-
0719	PhCO-	изопропил	EtCOO-
0720	PhCO-	циклобутил	EtCOO-
0732	PhCO-	p-нитрофенил	EtCOO-
0748	PhCO-	фенил	EtCOO-
0838	tBuOCO-	изобутенил	cproCOO-
0843	tBuOCO-	2-фурил	cproCOO-
0854	tBuOCO-	2-тиенил	cproCOO-
0860	tBuOCO-	циклопропил	cproCOO-
0879	tBuOCO-	p-нитрофенил	cproCOO-
0882	tBuOCO-	фенил	cproCOO-
0890	PhCO-	изобутенил	cproCOO-
0908	PhCO-	2-фурил	cproCOO-
0919	PhCO-	2-тиенил	cproCOO-
0923	PhCO-	циклопропил	cproCOO-
0937	PhCO-	фенил	cproCOO-
0947	tBuOCO-	изобутенил	PrCOO-
0951	tBuOCO-	2-пиридил	PrCOO-
0966	tBuOCO-	3-пиридил	PrCOO-
0978	tBuOCO-	4-пиридил	PrCOO-
0983	tBuOCO-	2-фурил	PrCOO-
0999	tBuOCO-	3-фурил	PrCOO-
1003	tBuOCO-	2-тиенил	PrCOO-
1011	tBuOCO-	3-тиенил	PrCOO-
1020	tBuOCO-	циклопропил	PrCOO-
1031	tBuOCO-	изопропил	PrCOO-
1044	tBuOCO-	циклобутил	PrCOO-

1060	tBuOCO-	фенил	PrCOO-
1879	tBuOCO-	изобутенил	2-ThCOO-
1883	tBuOCO-	2-пиридил	2-ThCOO-
1892	tBuOCO-	2-фурил	2-ThCOO-
1900	tBuOCO-	2-тиенил	2-ThCOO-
1911	tBuOCO-	p-нитрофенил	2-ThCOO-
1923	tBuOCO-	3-фурил	2-ThCOO-
1939	tBuOCO-	3-тиенил	2-ThCOO-
1948	tBuOCO-	3-пиридил	2-ThCOO-
1954	tBuOCO-	4-пиридил	2-ThCOO-
1964	tBuOCO-	изопропил	2-ThCOO-
1970	tBuOCO-	циклобутил	2-ThCOO-
1988	tBuOCO-	фенил	2-ThCOO-
2101	tBuOCO-	изобутенил	2-FuCOO-
2111	tBuOCO-	2-пиридил	2-FuCOO-
2124	tBuOCO-	3-пиридил	2-FuCOO-
2132	tBuOCO-	4-пиридил	2-FuCOO-
2142	tBuOCO-	2-фурил	2-FuCOO-
2159	tBuOCO-	3-фурил	2-FuCOO-
2164	tBuOCO-	2-тиенил	2-FuCOO-
2173	tBuOCO-	3-тиенил	2-FuCOO-
2181	tBuOCO-	изоопропил	2-FuCOO-
2199	tBuOCO-	циклобутил	2-FuCOO-
2202	tBuOCO-	p-нитрофенил	2-FuCOO-
2212	tBuOCO-	фенил	2-FuCOO-
2226	tBuOCO-	изобутенил	iPrCOO-
2238	tBuOCO-	2-пиридил	iPrCOO-
2242	tBuOCO-	3-пиридил	iPrCOO-
2255	tBuOCO-	4-пиридил	iPrCOO-
2269	tBuOCO-	2-фурил	iPrCOO-
2273	tBuOCO-	3-фурил	iPrCOO-
2287	tBuOCO-	2-тиенил	iPrCOO-
2319	tBuOCO-	циклобутил	iPrCOO-
2320	tBuOCO-	p-нитрофенил	iPrCOO-
2332	tBuOCO-	изобутенил	tC ₃ H ₇ COO-
2273	tBuOCO-	3-фурил	iPrCOO-
2287	tBuOCO-	2-тиенил	iPrCOO-
2291	tBuOCO-	3-тиенил	iPrCOO-
2306	tBuOCO-	изопропил	iPrCOO-
2319	tBuOCO-	циклобутил	iPrCOO-

2320	tBuOCO-	p-нитрофенил	iPrCOO-
2332	tBuOCO-	изобутенил	tC ₃ H ₅ COO-
2348	tBuOCO-	2-пиридил	tC ₃ H ₅ COO-
2353	tBuOCO-	3-пиридил	tC ₃ H ₅ COO-
2366	tBuOCO-	4-пиридил	tC ₃ H ₅ COO-
2379	tBuOCO-	2-фурил	tC ₃ H ₅ COO-
2380	tBuOCO-	3-фурил	tC ₃ H ₅ COO-
2392	tBuOCO-	2-тиенил	tC ₃ H ₅ COO-
2408	tBuOCO-	3- тиенил	tC ₃ H ₅ COO-
2413	tBuOCO-	изопропил	tC ₃ H ₅ COO-
2424	tBuOCO-	циклобутил	tC ₃ H ₅ COO-
24392	tBuOCO-	p-нитрофенил	tC ₃ H ₅ COO-
2455	tBuOCO-	изобутенил	ibueCOO-
2464	tBuOCO-	2-пиридил	ibueCOO-
2472	tBuOCO-	4-пиридил	ibueCOO-
2488	tBuOCO-	2-фурил	ibueCOO-
2499	tBuOCO-	3-фурил	ibueCOO-
2503	tBuOCO-	2-тиенил	ibueCOO-
2511	tBuOCO-	3-тиенил	ibueCOO-
2520	tBuOCO-	фенил	ibueCOO-
2781	tBuOCO-	3-фурил	cproCOO-
2794	tBuOCO-	3-тиенил	cproCOO-
2802	tBuOCO-	2-пиридил	cproCOO-
2813	tBuOCO-	4-пиридил	cproCOO-
2826	PhCO-	3-фурил	cproCOO-
2838	PhCO-	3-тиенил	cproCOO-
2844	PhCO-	2-пиридил	cproCOO-
2855	PhCO-	4-пиридил	cproCOO-
2869	PhCO-	p-нитрофенил	cproCOO-
3053	2-FuCO-	2-тиенил	cproCOO-
3071	iPrOCO-	2-тиенил	cproCOO-
3096	EtOCO-	2-тиенил	PrCOO-
3102	iBuOCO-	2-фурил	cproCOO-
3110	iBuOCO-	2-фурил	PrCOO-
3129	iBuOCO-	2-тиенил	cproCOO-
3132	nPrCO-	2-тиенил	cproCOO-
3148	nPrCO-	2-тиенил	PrCOO-
3163	iBuOCO-	2-тиенил	EtCOO-
3204	PhCO-	2-фурил	PrCOO-
3219	nPrCO-	2-фурил	EtCOO-

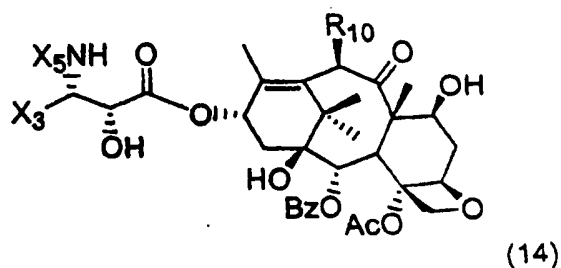
3222	nPrCO-	2-фурил	PrCOO-
3258	PhCO-	2-тиенил	PrCOO-
3265	iBuOCO-	2-тиенил	PrCOO-
3297	2-FuCO-	2-тиенил	cproCOO-
3314	nPrCO-	2-тиенил	PrCOO-
3352	2-FuCO-	2-тиенил	PrCOO-
3361	iPrOCO-	2-тиенил	EtCOO-
3370	EtOCO-	2-тиенил	EtCOO-
3408	2-ThCO-	2-тиенил	PrCOO-
3417	iPrOCO-	2-фурил	PrCOO-
3425	2-ThCO-	2-тиенил	EtCOO-
3453	2-ThCO-	2-тиенил	cproCOO-
3482	PhCO-	циклопропил	PrCOO-
3494	tC ₃ H ₅ CO-	2-тиенил	EtCOO-
3513	tC ₃ H ₅ CO-	2-тиенил	cproCOO-
3522	iPrOCO-	2-фурил	EtCOO-
3535	EtOCO-	2-фурил	EtCOO-
3543	C ₄ H ₇ CO-	2-тиенил	cproCOO-
3588	C ₄ H ₇ CO-	2-тиенил	EtCOO-
3595	tC ₃ H ₅ CO-	2-тиенил	PrCOO-
3603	C ₄ H ₇ CO-	2-тиенил	PrCOO-
3644	2-ThCO-	2-фурил	EtCOO-
3656	2-ThCO-	2-фурил	PrCOO-
3663	2-ThCO-	2-фурил	cproCOO-
3677	EtOCO-	2-фурил	cproCOO-
3686	2-FuCO-	2-фурил	PrCOO-
3693	EtOCO-	2-фурил	PrCOO-
3800	C ₄ H ₇ CO-	2-фурил	PrCOO-
3818	2-FuCO-	2-фурил	EtCOO-
3853	iPrOCO-	2-фурил	cproCOO-
3866	2-FuCO-	2-фурил	cproCOO-
3909	iPrOCO-	2-тиенил	PrCOO-
3938	C ₄ H ₇ CO-	2-фурил	cproCOO-
3945	C ₄ H ₇ CO-	2-фурил	EtCOO-
3957	iBuOCO-	2-фурил	PrCOO-
3971	tC ₃ H ₅ CO-	2-фурил	cproCOO-
3982	tC ₃ H ₅ CO-	2-фурил	EtCOO-
3994	tC ₃ H ₅ CO-	2-фурил	PrCOO-
4051	EtOCO-	2-тиенил	cproCOO-
4062	nPrCO-	2-фурил	cproCOO-

4112	3-PyCO-	2-тиенил	cproCOO-
4121	3-PyCO-	2-тиенил	EtCOO-
4190	3-PyCO-	2-тиенил	PrCOO-
4207	4-PyCO-	2-тиенил	EtCOO-
4329	ibueCO-	2-тиенил	cproCOO-
4335	ibueCO-	2-тиенил	EtCOO-
4344	ibueCO-	2-тиенил	PrCOO-
4665	iBuOCO-	3-фурил	cproCOO-
4704	iBuOCO-	3-фурил	PrCOO-
4711	iBuOCO-	3-тиенил	EtCOO-
4720	iBuOCO-	изобутенил	cproCOO-
4799	iBuOCO-	циклопропил	EtCOO-
4808	iBuOCO-	циклопропил	nPrCOO-
4834	iBuOCO-	3-тиенил	nPrCOO-
4888	tC ₃ H ₅ CO-	3-фурил	EtCOO-
4919	tC ₃ H ₅ CO-	3-фурил	nPrCOO-
4944	tC ₃ H ₅ CO-	3-фурил	cproCOO-
5011	iBuOCO-	3-тиенил	cproCOO-
5040	tC ₃ H ₅ CO-	3-тиенил	cproCOO-
5065	iBuOCO-	изобутенил	cproCOO-
5144	iBuOCO-	изобутенил	nPrCOO-
5232	iBuOCO-	циклопропил	cproCOO-
5495	tBuOCO-	3-фурил	EtCOO-
6522	tAmOCO-	2-фурил	EtCOO-

Пример 3.

Следвайки процесите, описани в пример 1, а и навсякъде в текста, могат да се получат следните специфични таксани със структурна формула 14, където R_{10} има значението, дефинирано по-горе, включително, където R_{10} представлява R_{10a} COO- и R_{10a} представлява (i) заместена или незаместена C_2 до C_8 алкилова група като етилова група или права, разклонена или циклична пропилова група, бутилова група, пентилова или хексилова група; (ii) заместена или незаместена C_2 до C_8 алкенилова група като етинилова група или права, разклонена или циклична пропенилова група, бутенилова група, пентенилова или хексенилова група; (iii) заместена или незаместена C_2 до C_8 ал-

кинилова група като етинилова група или права или разклонена пропилинова група, бутинилова група, пентининова или хексининова група; (iv) заместена или незаместена фенилова група; или (v) заместена или незаместена хетероароматна група като фурилова група, тиенилова или пиридинова група. Заместителите могат да бъдат тези, посочени навсякъде в текста, като заместена хидрокарбилова група. В един вариант, R_{10} може да представлява R_{10a} COO-, където R_{10a} представлява етилова група, права, разклонена или циклична пропилова група, права или разклонена пропенилова група, изобутенилова група, фурилова или тиенилова група.



X_5	X_3	R_{10}
tBuOCO-	2-фурил	R_4 COO-
tBuOCO-	3-фурил	R_4 COO-
tBuOCO-	2-тиенил	R_4 COO-
tBuOCO-	3-тиенил	R_4 COO-
tBuOCO-	2-пиридил	R_4 COO-
tBuOCO-	3-пиридил	R_4 COO-
tBuOCO-	4-пиридил	R_4 COO-
tBuOCO-	изобутенил	R_4 COO-
tBuOCO-	изопропил	R_4 COO-
tBuOCO-	циклопропил	R_4 COO-
tBuOCO-	циклобутил	R_4 COO-
tBuOCO-	циклопентил	R_4 COO-
tBuOCO-	фенил	R_4 COO-
бензоил	2-фурил	R_4 COO-
бензоил	3-фурил	R_4 COO-
бензоил	2-тиенил	R_4 COO-
бензоил	3-тиенил	R_4 COO-
бензоил	2-пиридил	R_4 COO-
бензоил	3-пиридил	R_4 COO-
бензоил	4-пиридил	R_4 COO-
бензоил	изобутенил	R_4 COO-
бензоил	изопропил	R_4 COO-
бензоил	циклопропил	R_4 COO-
бензоил	циклобутил	R_4 COO-
бензоил	циклопентил	R_4 COO-

бензоил	фенил	R ₄ COO-
2-FuCO-	2-фурил	R ₄ COO-
2-FuCO-	3-фурил	R ₄ COO-
2-FuCO-	2-тиенил	R ₄ COO-
2-FuCO-	3-тиенил	R ₄ COO-
2-FuCO-	2-пиридил	R ₄ COO-
2-FuCO-	3-пиридил	R ₄ COO-
2-FuCO-	4-пиридил	R ₄ COO-
2-FuCO-	изобутенил	R ₄ COO-
2-FuCO-	изопропил	R ₄ COO-
2-FuCO-	циклопропил	R ₄ COO-
2-FuCO-	циклобутил	R ₄ COO-
2-FuCO-	циклопентил	R ₄ COO-
2-FuCO-	фенил	R ₄ COO-
2-ThCO-	2-фурил	R ₄ COO-
2-ThCO-	3-фурил	R ₄ COO-
2-ThCO-	2-тиенил	R ₄ COO-
2-ThCO-	3-тиенил	R ₄ COO-
-ThCO-	2-пиридил	R ₄ COO-
2-ThCO-	3-пиридил	R ₄ COO-
2-ThCO-	4-пиридил	R ₄ COO-
2-ThCO-	изобутенил	R ₄ COO-
2-ThCO-	изопропил	R ₄ COO-
2-ThCO-	циклопропил	R ₄ COO-
2-ThCO-	циклобутил	R ₄ COO-
2-ThCO-	циклопентил	R ₄ COO-
2-ThCO-	фенил	R ₄ COO-
2-PyCO-	2-фурил	R ₄ COO-
2-PyCO-	3-фурил	R ₄ COO-
2-PyCO-	2-тиенил	R ₄ COO-
2-PyCO-	3-тиенил	R ₄ COO-
2-PyCO-	2-пиридил	R ₄ COO-
2-PyCO-	3-пиридил	R ₄ COO-
2-PyCO-	4-пиридил	R ₄ COO-
2-PyCO-	изобутенил	R ₄ COO-
2-PyCO-	изопропил	R ₄ COO-
2-PyCO-	циклопропил	R ₄ COO-
2-PyCO-	циклобутил	R ₄ COO-
2-PyCO-	циклопентил	R ₄ COO-
2-PyCO-	фенил	R ₄ COO-
3-PyCO-	2-фурил	R ₄ COO-
3-PyCO-	3-фурил	R ₄ COO-
3-PyCO-	2-тиенил	R ₄ COO-
3-PyCO-	3-тиенил	R ₄ COO-
3-PyCO-	2-пиридил	R ₄ COO-
3-PyCO-	3-пиридил	R ₄ COO-
3-PyCO-	4-пиридил	R ₄ COO-
3-PyCO-	изобутенил	R ₄ COO-

3-PyCO-	изопропил	R ₄ COO-
3-PyCO-	циклопропил	R ₄ COO-
3-PyCO-	циклобутил	R ₄ COO-
3-PyCO-	циклопентил	R ₄ COO-
3-PyCO-	фенил	R ₄ COO-
4-PyCO-	2-фурил	R ₄ COO-
4-PyCO-	3-фурил	R ₄ COO-
4-PyCO-	2-тиенил	R ₄ COO-
4-PyCO-	3-тиенил	R ₄ COO-
4-PyCO-	2-пиридил	R ₄ COO-
4-PyCO-	3-пиридил	R ₄ COO-
4-PyCO-	4-пиридил	R ₄ COO-
4-PyCO-	изобутенил	R ₄ COO-
4-PyCO-	изопропил	R ₄ COO-
4-PyCO-	циклопропил	R ₄ COO-
4-PyCO-	циклобутил	R ₄ COO-
4-PyCO-	циклопентил	R ₄ COO-
4-PyCO-	фенил	R ₄ COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-фурил	R ₄ COO-
C ₄ H ₇ CO-	3-фурил	R ₄ COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-тиенил	R ₄ COO-
C ₄ H ₇ CO-	3-тиенил	R ₄ COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-пиридил	R ₄ COO-
C ₄ H ₇ CO-	3-пиридил	R ₄ COO-
C ₄ H ₇ CO-	4-пиридил	R ₄ COO-
C ₄ H ₇ CO-	изобутенил	R ₄ COO-
C ₄ H ₇ CO-	изопропил	R ₄ COO-
C ₄ H ₇ CO-	циклопропил	R ₄ COO-
C ₄ H ₇ CO-	циклобутил	R ₄ COO-
C ₄ H ₇ CO-	циклопентил	R ₄ COO-
C ₄ H ₇ CO-	фенил	R ₄ COO-
EtOCO-	2-фурил	R ₄ COO-
EtOCO-	3-фурил	R ₄ COO-
EtOCO-	2-тиенил	R ₄ COO-
EtOCO-	3-тиенил	R ₄ COO-
EtOCO-	2-пиридил	R ₄ COO-
EtOCO-	3-пиридил	R ₄ COO-
EtOCO-	4-пиридил	R ₄ COO-
EtOCO-	изобутенил	R ₄ COO-
EtOCO-	изопропил	R ₄ COO-
EtOCO-	циклопропил	R ₄ COO-
EtOCO-	циклобутил	R ₄ COO-
EtOCO-	циклопентил	R ₄ COO-
EtOCO-	фенил	R ₄ COO-
ibueCO-	2-фурил	R ₄ COO-
ibueCO-	3-фурил	R ₄ COO-
ibueCO-	2-тиенил	R ₄ COO-
ibueCO-	3-тиенил	R ₄ COO-

ibueCO-	2-пиридил	R ₄ COO-
ibueCO-	3-пиридил	R ₄ COO-
ibueCO-	4-пиридил	R ₄ COO-
ibueCO-	изобутенил	R ₄ COO-
ibueCO-	изопропил	R ₄ COO-
ibueCO-	циклопропил	R ₄ COO-
ibueCO-	циклобутил	R ₄ COO-
ibueCO-	циклопентил	R ₄ COO-
ibueCO-	фенил	R ₄ COO-
iBuCO-	2-фурил	R ₄ COO-
iBuCO-	3-фурил	R ₄ COO-
iBuCO-	2-тиенил	R ₄ COO-
iBuCO-	3-тиенил	R ₄ COO-
iBuCO-	2-пиридил	R ₄ COO-
iBuCO-	3-пиридил	R ₄ COO-
iBuCO-	4-пиридил	R ₄ COO-
iBuCO-	изобутенил	R ₄ COO-
iBuCO-	изопропил	R ₄ COO-
iBuCO-	циклопропил	R ₄ COO-
iBuCO-	циклобутил	R ₄ COO-
iBuCO-	циклопентил	R ₄ COO-
iBuCO-	фенил	R ₄ COO-
iBuOCO-	2-фурил	R ₄ COO-
iBuOCO-	3-фурил	R ₄ COO-
iBuOCO-	2-тиенил	R ₄ COO-
iBuOCO-	3-тиенил	R ₄ COO-
iBuOCO-	2-пиридил	R ₄ COO-
iBuOCO-	3-пиридил	R ₄ COO-
iBuOCO-	4-пиридил	R ₄ COO-
iBuOCO-	изобутенил	R ₄ COO-
iBuOCO-	изопропил	R ₄ COO-
iBuOCO-	циклопропил	R ₄ COO-
iBuOCO-	циклобутил	R ₄ COO-
iBuOCO-	циклопентил	R ₄ COO-
iBuOCO-	фенил	R ₄ COO-
iPrOCO-	2-фурил	R ₄ COO-
iPrOCO-	3-фурил	R ₄ COO-
iPrOCO-	2-тиенил	R ₄ COO-
iPrOCO-	3-тиенил	R ₄ COO-
iPrOCO-	2-пиридил	R ₄ COO-
iPrOCO-	3-пиридил	R ₄ COO-
iPrOCO-	4-пиридил	R ₄ COO-
iPrOCO-	изобутенил	R ₄ COO-
iPrOCO-	изопропил	R ₄ COO-
iPrOCO-	циклопропил	R ₄ COO-
iPrOCO-	циклобутил	R ₄ COO-
iPrOCO-	циклопентил	R ₄ COO-
iPrOCO-	фенил	R ₄ COO-

nPrOCO-	2-фурил	R ₄ COO-
nPrOCO-	3-фурил	R ₄ COO-
nPrOCO-	2-тиенил	R ₄ COO-
nPrOCO-	3-тиенил	R ₄ COO-
nPrOCO-	2-пиридил	R ₄ COO-
nPrOCO-	3-пиридил	R ₄ COO-
nPrOCO-	4-пиридил	R ₄ COO-
nPrOCO-	изобутенил	R ₄ COO-
nPrOCO-	изопропил	R ₄ COO-
nPrOCO-	циклопропил	R ₄ COO-
nPrOCO-	циклобутил	R ₄ COO-
nPrOCO-	циклопентил	R ₄ COO-
nPrOCO-	фенил	R ₄ COO-
nPrCO-	2-фурил	R ₄ COO-
nPrCO-	3-фурил	R ₄ COO-
nPrCO-	2-тиенил	R ₄ COO-
nPrCO-	3-тиенил	R ₄ COO-
nPrCO-	2-пиридил	R ₄ COO-
nPrCO-	3-пиридил	R ₄ COO-
nPrCO-	4-пиридил	R ₄ COO-
nPrCO-	изобутенил	R ₄ COO-
nPrCO-	изопропил	R ₄ COO-
nPrCO-	циклопропил	R ₄ COO-
nPrCO-	циклобутил	R ₄ COO-
nPrCO-	циклопентил	R ₄ COO-
nPrCO-	фенил	R ₄ COO-
tBuOCO-	циклопентил	EtCOO-
бензоил	циклопентил	EtCOO-
2-FuCO-	3-фурил	EtCOO-
2-FuCO-	2-тиенил	EtCOO-
2-FuCO-	3-тиенил	EtCOO-
2-FuCO-	2-пиридил	EtCOO-
2-FuCO-	3-пиридил	EtCOO-
2-FuCO-	4-пиридил	EtCOO-
2-FuCO-	изобутенил	EtCOO-
2-FuCO-	изопропил	EtCOO-
2-FuCO-	циклопропил	EtCOO-
2-FuCO-	циклобутил	EtCOO-
2-FuCO-	циклопентил	EtCOO-
2-FuCO-	фенил	EtCOO-
2-ThCO-	3-фурил	EtCOO-
2-ThCO-	2-тиенил	EtCOO-
2-ThCO-	3-тиенил	EtCOO-
2-ThCO-	2-пиридил	EtCOO-
2-ThCO-	3-пиридил	EtCOO-
2-ThCO-	4-пиридил	EtCOO-
2-ThCO-	изобутенил	EtCOO-
2-ThCO-	изопропил	EtCOO-

2-ThCO-	циклопропил	EtCOO-
2-ThCO-	циклобутил	EtCOO-
2-ThCO-	циклопентил	EtCOO-
2-ThCO-	фенил	EtCOO-
2-PyCO-	2-фурил	EtCOO-
2-PyCO-	3-фурил	EtCOO-
2-PyCO-	2-тиенил	EtCOO-
2-PyCO-	3-тиенил	EtCOO-
2-PyCO-	2-пиридил	EtCOO-
2-PyCO-	3-пиридил	EtCOO-
2-PyCO-	4-пиридил	EtCOO-
2-PyCO-	изобутенил	EtCOO-
2-PyCO-	изопропил	EtCOO-
2-PyCO-	циклопропил	EtCOO-
2-PyCO-	циклобутил	EtCOO-
2-PyCO-	циклопентил	EtCOO-
2-PyCO-	фенил	EtCOO-
3-PyCO-	2-фурил	EtCOO-
3-PyCO-	3-фурил	EtCOO-
3-PyCO-	3-тиенил	EtCOO-
3-PyCO-	2-пиридил	EtCOO-
3-PyCO-	3-пиридил	EtCOO-
3-PyCO-	4-пиридил	EtCOO-
3-PyCO-	изобутенил	EtCOO-
3-PyCO-	изопропил	EtCOO-
3-PyCO-	циклопропил	EtCOO-
3-PyCO-	циклобутил	EtCOO-
3-PyCO-	циклопентил	EtCOO-
3-PyCO-	фенил	EtCOO-
4-PyCO-	2-фурил	EtCOO-
4-PyCO-	3-фурил	EtCOO-
4-PyCO-	3-тиенил	EtCOO-
4-PyCO-	2-пиридил	EtCOO-
4-PyCO-	3-пиридил	EtCOO-
4-PyCO-	4-пиридил	EtCOO-
4-PyCO-	изобутенил	EtCOO-
4-PyCO-	изопропил	EtCOO-
4-PyCO-	циклопропил	EtCOO-
4-PyCO-	циклобутил	EtCOO-
4-PyCO-	циклопентил	EtCOO-
4-PyCO-	фенил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-фурил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-тиенил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	2-пиридил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-пиридил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	4-пиридил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	изобутенил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	изопропил	EtCOO-

C ₄ H ₇ CO-	циклопропил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	циклобутил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	циклопентил	EtCOO-
C ₄ H ₇ CO-	фенил	EtCOO-
EtOCO-	3-фурил	EtCOO-
EtOCO-	3-тиенил	EtCOO-
EtOCO-	2-пиридил	EtCOO-
EtOCO-	3-пиридил	EtCOO-
EtOCO-	4-пиридил	EtCOO-
EtOCO-	изобутенил	EtCOO-
EtOCO-	изопропил	EtCOO-
EtOCO-	циклопропил	EtCOO-
EtOCO-	циклобутил	EtCOO-
EtOCO-	циклопентил	EtCOO-
EtOCO-	фенил	EtCOO-
ibueCO-	2-фурил	EtCOO-
ibueCO-	3-фурил	EtCOO-
ibueCO-	3-тиенил	EtCOO-
ibueCO-	2-пиридил	EtCOO-
ibueCO-	3-пиридил	EtCOO-
ibueCO-	4-пиридил	EtCOO-
ibueCO-	изобутенил	EtCOO-
ibueCO-	изопропил	EtCOO-
ibueCO-	циклопропил	EtCOO-
ibueCO-	циклобутил	EtCOO-
ibueCO-	циклопентил	EtCOO-
ibueCO-	фенил	EtCOO-
iBuCO-	2-фурил	EtCOO-
iBuCO-	3-фурил	EtCOO-
iBuCO-	2-тиенил	EtCOO-
iBuCO-	3-тиенил	EtCOO-
iBuCO-	2-пиридил	EtCOO-
iBuCO-	3-пиридил	EtCOO-
iBuCO-	4-пиридил	EtCOO-
iBuCO-	изобутенил	EtCOO-
iBuCO-	изопропил	EtCOO-
iBuCO-	циклопропил	EtCOO-
iBuCO-	циклобутил	EtCOO-
iBuCO-	циклопентил	EtCOO-
iBuCO-	фенил	EtCOO-
iBuOCO-	2-фурил	EtCOO-
iBuOCO-	2-пиридил	EtCOO-
iBuOCO-	3-пиридил	EtCOO-
iBuOCO-	4-пиридил	EtCOO-
iBuOCO-	изобутенил	EtCOO-
iBuOCO-	изопропил	EtCOO-
iBuOCO-	циклопропил	EtCOO-
iBuOCO-	циклобутил	EtCOO-

iBuOCO-	циклопентил	EtCOO-
iBuOCO-	фенил	EtCOO-
iPrOCO-	3-фурил	EtCOO-
iPrOCO-	3-тиенил	EtCOO-
iPrOCO-	2-пиридил	EtCOO-
iPrOCO-	3-пиридил	EtCOO-
iPrOCO-	4-пиридил	EtCOO-
iPrOCO-	изобутенил	EtCOO-
iPrOCO-	изопропил	EtCOO-
iPrOCO-	циклопропил	EtCOO-
iPrOCO-	циклобутил	EtCOO-
iPrOCO-	циклопентил	EtCOO-
iPrOCO-	фенил	EtCOO-
nPrOCO-	2-фурил	EtCOO-
nPrOCO-	3-фурил	EtCOO-
nPrOCO-	2-тиенил	EtCOO-
nPrOCO-	3-тиенил	EtCOO-
nPrOCO-	2-пиридил	EtCOO-
nPrOCO-	3-пиридил	EtCOO-
nPrOCO-	4-пиридил	EtCOO-
nPrOCO-	изобутенил	EtCOO-
nPrOCO-	изопропил	EtCOO-
nPrOCO-	циклопропил	EtCOO-
nPrOCO-	циклобутил	EtCOO-
nPrOCO-	циклопентил	EtCOO-
nPrOCO-	фенил	EtCOO-
nPrCO-	3-фурил	EtCOO-
nPrCO-	3-тиенил	EtCOO-
nPrCO-	2-пиридил	EtCOO-
nPrCO-	3-пиридил	EtCOO-
nPrCO-	4-пиридил	EtCOO-
nPrCO-	изобутенил	EtCOO-
nPrCO-	изопропил	EtCOO-
nPrCO-	циклопропил	EtCOO-
nPrCO-	циклобутил	EtCOO-
nPrCO-	циклопентил	EtCOO-
nPrCO-	фенил	EtCOO-

Пример 4.

Следвайки процесите, описани в пример 1, а и навсякъде в текста, могат да се получат следните специфични таксани със структурна формула 15, където R_7 представлява хидроксигрупа и R_{10} във всяка серия (т. е. всяка от сериите от "А" до "К"), има значението, дефинирано по-горе, включително, където R_{10} представлява $R_{10a}COO-$ и R_{10a} представлява (i) заместена или незаместена, за предпочитане не-

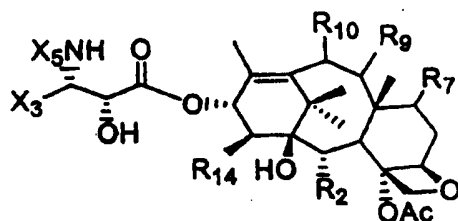
заместена, C_2 до C_8 алкилова (права, разклонена или циклична) група като етилова група, пропилова група, бутилова група, пентилова или хексилова група; (ii) заместена или незаместена, за предпочитане незаместена, C_2 до C_8 алкенилова (права, разклонена или циклична) група като етенилова група, пропенилова група, бутенилова група, пентенилова или хексенилова група; (iii) заместена или незаместена, за предпочитане незаместена, C_2 до C_8 ал-

имат значението, дефинирано навсякъде в текста. За предпочитане, хетероцикло групата представлява заместена или незаместена фурилова група, тиенилова или пиридилова група, X_{10} представлява, за предпочитане, заместена или незаместена фурилова група, тиенилова група, пиридилова група, фенилова група или нисша алкилова група (например, третична бутилова група), R_{2a} представлява, за предпочитане, заместена или незаместена фурилова група, тиенилова група, пиридилова група, фенилова група или нисша алкилова група и R_7 и R_{10} имат бета стереохимична конфигурация.

В серията от съединения "J", X_{10} и R_{2a} имат значението, дефинирано навсякъде в текста. За предпочитане, хетероцикло групата представлява заместена или незаместена фурилова група, тиенилова или пиридилова група, X_{10} представлява, за предпочитане, заместена или незаместена фурилова група, тиенилова група, пиридилова група, фенилова група или нисша алкилова група (например, третична бутилова група), R_{2a} представлява, за предпочитане, заместена или незаместена фурилова група, тиенилова група, пиридилова група, фенилова група или нисша алкилова група и R_7 , R_9 и R_{10} имат бета стереохимична конфигурация.

В серията от съединения "K", X_{10} , R_{2a} и R_9 имат значението, дефинирано навсякъде в текста. За предпочитане, хетероцикло групата представлява заместена или незаместена фурилова група, тиенилова или пиридилова група, X_{10} представлява, за предпочитане, заместена или незаместена фурилова група, тиенилова група, пиридилова група, фенилова група или нисша алкилова група (например, третична бутилова група), R_{2a} представлява, за предпочитане, заместена или незаместена фурилова група, тиенилова група, пиридилова група, фенилова група или нисша алкилова група и R_7 , R_9 и R_{10} имат бета стереохимична конфигурация.

Всеки от заместителите X_3 , X_5 , R_2 , R_9 и R_{10} може да представлява хидрокарбилова група или всеки заместител, съдържащ хетероатом, селектиран от хетероцикло група, алкокси група, алкенокси група, алкинокси група, арилокси група, хидрокси група, защитена хидрокси група, кето група, ацилокси група, нитро група, amino група, амидо група, тиолова група, кеталова група, ацеталова група, естер и етерни части, но не съдържащи фосфор части.



(15)

Серия	X_5	X_3	R_{10}	R_2	R_9	R_{14}
A1	$-\text{COOX}_{10}$	хетероцикло	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A2	$-\text{COX}_{10}$	хетероцикло	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A3	$-\text{CONHX}_{10}$	хетероцикло	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A4	$-\text{COOX}_{10}$	заместена или незаместена $\text{C}_2 - \text{C}_8$ алкилова група	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A5	$-\text{COX}_{10}$	заместена или незаместена $\text{C}_2 - \text{C}_8$ алкилова група	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H
A6	$-\text{CONHX}_{10}$	заместена или незаместена $\text{C}_2 - \text{C}_8$ алкилова група	$R_{10a}\text{COO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	O	H

A7	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A8	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A9	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A10	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A11	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A12	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
B1	-COOX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B2	-COX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B3	-CONHX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B4	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B5	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B6	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B7	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B8	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B9	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B10	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B11	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B12	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
C1	-COOX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{2a} COO-	H

C2	-COX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C3	-CONHX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C4	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C5	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C6	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C7	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C8	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C9	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C10	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C11	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C12	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
D1	-COOX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D2	-COX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D3	-CONHX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D4	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D5	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D6	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D7	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D8	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H

D9	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D10	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D11	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D12	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
E1	-COOX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E2	-COX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E3	-CONHX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E4	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E5	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E6	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E7	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E8	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E9	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E10	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E11	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E12	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
F1	-COOX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F2	-COX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F3	-CONHX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F4	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H

F5	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F6	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F7	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F8	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F9	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F10	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F11	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F12	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
G1	-COOX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	ОН	H
G2	-COX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	ОН	H
G3	-CONHX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	ОН	H
G4	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	ОН	H
G5	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	ОН	H
G6	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	ОН	H
G7	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	ОН	H
G8	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	ОН	H
G9	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	ОН	H
G10	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	ОН	H

G11	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
G12	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	H
H1	-COOX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H2	-COX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H3	-CONHX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H4	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H5	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H6	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H7	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H8	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H9	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H10	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H11	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H12	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
I1	-COOX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I2	-COX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I3	-CONHX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I4	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I5	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I6	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH

I7	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I8	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I9	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I10	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I11	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
I12	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
J1	-COOX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J2	-COX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J3	-CONHX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J4	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J5	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J6	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J7	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J8	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J9	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J10	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J11	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J12	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
K1	-COOX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH

K2	-COX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K3	-CONHX ₁₀	хетероцикло	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K4	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K5	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K6	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K7	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K8	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K9	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкенилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K10	-COOX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K11	-COX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K12	-CONHX ₁₀	заместена или незаместена C ₂ - C ₈ алкинилова група	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH

Пример 5.

Цитотоксичност *in vitro*, измерена в про-
ба за формиране на клетъчна колония

Четиристотин клетки (HCT116) се пос-
тавят в Петриев панички (60 mm), съдържа-
щи 2.7 ml среда (модифицирана 5a среда на
McCoу, съдържаща 10 % фетален волски се-
рум и 100 единици/ml пеницилин и 100 g/ml
стрептомицин). Клетките се инкубират в CO₂
инкубатор при 37°C в продължение на 5 h, за
да се закрепят за дъната на Петриевите панич-
ки. Съединенията, описани в пример 2, се съх-
раняват в среда с концентрация, десет пъти по-
висока от крайната концентрация, след което
0.3 ml от този основен разтвор се добавят към

2.7 ml среда в паничките. След това клетките
се инкубират с лекарствени препарати в про-
дължение на 72 h при 37°C. В края на инкуба-
цията средата, съдържаща лекарствените пре-
парати, се отдекантира, паничките се проми-
ват с 4 ml Hank's Balance Salt Solution (HBSS),
добавят се 5 ml свежа среда и паничките се
връщат обратно в инкубатора за формиране
на колония. Клетъчните колонии се преброя-
ват с помощта на колонен брояч след 7 дни
инкубация. Клетъчното оцеляване се изчисля-
ва и стойностите на ID50 (концентрацията на
лекарствения препарат, предизвикваща 50 %
инхибиране на формирането на колония) се оп-
ределят за всяко тествано съединение.

Състав	in vitro ID 50 (nm) HCT116
таксол	2,1
доцетаксел	0,6
0499	<1
0503	<1
0517	<10
0521	<1
0536	<1
0549	<10
0550	<10
0562	<1
0578	<1
0583	<10
0596	<10
0602	<1
0611	<10
0625	<1
0634	<10
0647	12,0
0659	<1
0663	<1
0670	<1
0687	<1
0691	<1
0706	<1
0719	<10
0720	<10
0732	<10
0748	<10

Състав	in vitro ID 50 (nm) HCT116
0838	<1
0843	<1
0854	<1
0860	<1
0879	<1
0882	<1
0890	<1
0908	<1
0919	<1
0923	<1
0937	<10
0947	<1
0951	<1
0966	<10
0978	<1
0983	<1
0999	<1
1003	<1
1011	<1
1020	<1
1031	<10
1044	<1
1060	<1
1879	<10
1883	<10
1892	<1
1900	<1
1911	<10

Състав	in vitro ID 50 (nm) HCT116
1923	<1
1939	<1
1948	<10
1954	<1
1964	<10
1970	<10
1988	<10
2101	<1
2111	<1
2124	<10
2132	<1
2142	<1
2159	<1
2164	<1
2173	<1
2181	<10
2199	<10
2202	<1
2212	<10
2226	<1
2238	<1
2242	<10
2255	<1
2269	<1
2273	<1
2287	<1
2291	<1
2306	<10

Състав	in vitro ID 50 (nm) HCT116
2319	<10
2320	<1
2332	<1
2348	<1
2353	<10
2366	<1
2379	<1
2380	<1
2392	<1
2408	<1
2413	<10
2424	<10
2439	<10
2442	<1
2455	<10
2464	<1
2472	<1
2488	<1
2499	<1
2503	<1
2511	<1
2520	<10
2781	<1
2794	<1
2802	<1
2813	<1
2826	<1
2838	<1
2844	<10
2855	<1
2869	<10
3053	<1
3071	<1
3096	<1
3102	<1

Състав	in vitro ID 50 (nm) HCT116
3110	<1
3129	<10
3132	<1
3148	<1
3163	<1
3204	<1
3219	<1
3222	<1
3258	<1
3265	<10
3297	<1
3314	<1
3352	<1
3361	<1
3370	<1
3408	<1
3417	<1
3425	<1
3453	<1
3482	<1
3494	<1
3513	<1
3522	<1
3535	<1
3543	<10
3588	<10
3595	<1
3603	<10
3644	<1
3656	<1
3663	<1
3677	<1
3686	<1
3693	<1
3800	<1

Състав	in vitro ID 50 (nm) HCT116
3818	<1
3853	<1
3866	<1
3909	<1
3938	<10
3945	<1
3957	<10
3971	<1
3982	<1
3994	<1
4051	<1
4062	<1
4112	<10
4121	<10
4190	<10
4207	<10
4329	<1
4335	<1
4344	<1
4665	<10
4704	<10
4711	<10
4720	<10
4799	<1
4808	<10
4834	<10
4888	<1
4919	<1
4944	<1
5011	<10
5040	<1
5065	<10
5144	<10
5232	<10
5495	<1
6522	<1

Пример 6.

Приготвяне на разтвори за перорално приемане

Разтвор 1: Антитуморно съединение 0499 се разтваря в етанол до получаването на разтвор, съдържащ 106 mg от съединението на ml разтвор. Към разтвора се добавя еквивалентен обем разтвор на Cremophor® EL като се разбърква до получаването на разтвор, съдържащ 53 mg съединение 0499 на ml. Така полученият разтвор се разрежда с 9 тегл. ч. солен разтвор до получаването на фармацевтично приемлив разтвор за приемане от пациент.

Разтвор 2: Антитуморно съединение 0550 се разтваря в етанол до получаването на разтвор, съдържащ 140 mg от съединението на ml разтвор. Към разтвора се добавя еквивалентен обем разтвор на Cremophor® EL като се разбърква до получаването на разтвор, съдържащ 70 mg съединение 0550 на ml. Така полученият разтвор се разрежда с 9 тегл. ч. солен разтвор до получаването на фармацевтично приемлив разтвор за приемане от пациент.

Разтвор 3: Антитуморно съединение 0611 се разтваря в етанол до получаването на

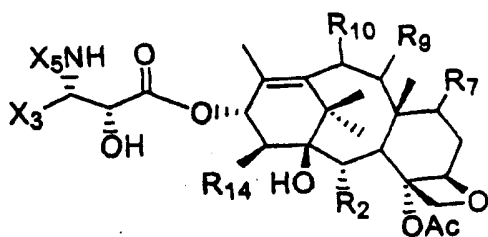
разтвор, съдържащ 150 mg от съединението на ml разтвор. Към разтвора се добавя еквивалентен обем разтвор на Ctemorphor® EL като се разбърква до получаването на разтвор, съдържащ 75 mg съединение 0611 на ml. Така 5

полученият разтвор се разрежда с 9 тегл. ч. солен разтвор до получаването на фармацевтично приемлив разтвор за приемане от пациент.

Разтвор 4: Антитуморно съединение 0748 10
се разтваря в етанол до получаването на разтвор, съдържащ 266 mg от съединението на ml разтвор. Към разтвора се добавя еквивалентен обем разтвор на Ctemorphor® EL като се разбърква до получаването на разтвор, съдържащ 15
133 mg съединение 0748 на ml. Така полученият разтвор се разрежда с 9 тегл. ч. солен разтвор до получаването на фармацевтично приемлив разтвор за приемане от пациент.

Патентни претенции

1. Таксан с формула



където R_2 представлява ацилокси група; R_7 представлява хидрокси група; R_9 представлява кето, хидрокси или ацилокси група; R_{10} представлява R_{10a} COO-; R_{10a} представлява хидрокарбилова група, заместена хидрокарбилова група или хетероцикло група, където споменатите хидрокарбилова или заместена хидрокарбилова група съдържат въглеродни атоми на алфа и бета позиции, спрямо въглеродния атом, свързващ заместителя R_{10a} ; R_{14} -хидридо или хидрокси група; X_3 представлява заместени или незаместени алкилова група, алкенилова група, фенилова или алкинилова група, където алкиловата група включва поне два въглеродни атома; X_5 представлява -COX₁₀, -COOX₁₀ или -CONHX₁₀; X_{10} представлява хидрокарбилова група, заместена хидрокарбилова група или хетероцикло група; и Ac представлява ацетилова група.

2. Таксан съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че заместителят R_{10a} представлява заместена или незаместена C_2-C_8 ал-

килова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група.

3. Таксан съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че X_3 представлява 2-фурилова група, 3-фурилова група, 2-тиенилова група, 3-тиенилова група, 2-пиридилова група, 3-пиридилова група, 4-пиридилова група, C_2-C_8 алкилова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група.

4. Таксан съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че X_5 представлява -COX₁₀ и X_{10} представлява заместена или незаместена фенилова група, 2-фурилова група, 3-фурилова група, 2-тиенилова група, 3-тиенилова група, 2-пиридилова група, 3-пиридилова група, 4-пиридилова група, C_1-C_8 алкилова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група или X_5 представлява -COOX₁₀ и X_{10} представлява заместена или незаместена C_1-C_8 алкилова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група.

5. Таксан съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че X_5 представлява -COX₁₀ и X_{10} представлява фенилова група или X_5 представлява -COOX₁₀ и X_{10} представлява третична бутилова група.

6. Таксан съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че R_{14} представлява хидридо група.

7. Таксан съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че X_3 представлява 2-фурилова група, 3-фурилова група, 2-тиенилова група, 3-тиенилова група, 2-пиридилова група, 3-пиридилова група, 4-пиридилова група, C_2-C_8 алкилова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група.

8. Таксан съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че X_5 представлява -COX₁₀ и X_{10} представлява заместена или незаместена фенилова група, 2-фурилова група, 3-фурилова група, 2-тиенилова група, 3-тиенилова група, 2-пиридилова група, 3-пиридилова група, 4-пиридилова група, C_1-C_8 алкилова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група или X_5 представлява -COOX₁₀ и X_{10} представлява заместена или незаместена C_1-C_8 алкилова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група.

9. Таксан съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че X_5 представлява -COX₁₀ и X_{10} представлява фенилова група или X_5 представлява -COOX₁₀ и X_{10} представлява третична бутилова група.

85. Таксан съгласно претенция 82, характеризира се с това, че X_3 представлява $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} представлява фенилова група или X_3 представлява $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} представлява третична бутилова група.

86. Таксан съгласно претенция 82, характеризира се с това, че X_3 представлява $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} представлява третична бутилова група.

87. Таксан съгласно претенция 86, характеризира се с това, че X_3 представлява 2-фурилова група, 3-фурилова група, 2-тиенилова група, 3-тиенилова група, 2-пиридилова група, 3-пиридилова група, 4-пиридилова група, C_2-C_8 алкилова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група.

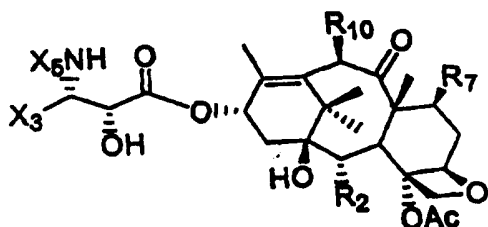
88. Таксан съгласно претенция 86, характеризира се с това, че X_3 представлява фурилова или тиенилова група.

89. Таксан съгласно претенция 86, характеризира се с това, че X_3 представлява 2-фурилова група.

90. Таксан съгласно претенция 86, характеризира се с това, че X_3 представлява 2-тиенилова група.

91. Таксан съгласно претенция 86, характеризира се с това, че X_3 представлява циклоалкилова група.

92. Таксан с формула



където R_2 представлява бензоилокси група; R_7 представлява хидрокси група; R_{10} представлява $\text{R}_{10a}\text{COO}-$; X_3 представлява заместена или незаместена алкилова група, алкенилова група, алкинилова група или хетероцикло група, където алкиловата група включва поне два въглеродни атома; X_5 представлява $-\text{COX}_{10}$, $-\text{COOX}_{10}$ или $-\text{CONHX}_{10}$; X_{10} представлява хидрокарбилова група, заместена хидрокарбилова група или хетероцикло група; и R_{10a} представлява хидрокарбилова група, заместена хидрокарбилова група или хетероцикло група, където споменатите хидрокарбилова или заместена хидрокарбилова група съдържат въглеродни атоми на алфа и бета позиции, спрямо въг-

леродния атом, свързващ заместителя R_{10a} ; и Ac представлява ацетилова група.

93. Таксан съгласно претенция 92, характеризира се с това, че X_3 представлява 2-фурилова група, 3-фурилова група, 2-тиенилова група, 3-тиенилова група, 2-пиридилова група, 3-пиридилова група, 4-пиридилова група, C_2-C_8 алкилова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група.

94. Таксан съгласно претенция 93, характеризира се с това, че X_3 представлява $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} представлява заместена или незаместена фенилова група, 2-фурилова група, 3-фурилова група, 2-тиенилова група, 3-тиенилова група, 2-пиридилова група, 3-пиридилова група, 4-пиридилова група, C_1-C_8 алкилова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група или X_3 представлява $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} представлява заместена или незаместена C_1-C_8 алкилова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група.

95. Таксан съгласно претенция 93, характеризира се с това, че X_3 представлява $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} представлява фенилова група или X_3 представлява $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} представлява третична бутилова група.

96. Таксан съгласно претенция 92, характеризира се с това, че X_3 представлява фурилова или тиенилова група.

97. Таксан съгласно претенция 96, характеризира се с това, че X_3 представлява $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} представлява заместена или незаместена фенилова група, 2-фурилова група, 3-фурилова група, 2-тиенилова група, 3-тиенилова група, 2-пиридилова група, 3-пиридилова група, 4-пиридилова група, C_1-C_8 алкилова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група или X_3 представлява $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} представлява заместена или незаместена C_1-C_8 алкилова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група.

98. Таксан съгласно претенция 96, характеризира се с това, че X_3 представлява $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} представлява фенилова група или X_3 представлява $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} представлява третична бутилова група.

99. Таксан съгласно претенция 93, характеризира се с това, че X_3 представлява циклоалкилова група.

100. Таксан съгласно претенция 99, характеризира се с това, че X_3 представлява -

116. Таксан съгласно претенция 115, характеризиращ се с това, че X_3 представлява -COX₁₀ и X_{10} представлява заместена или неза-
местена фенилова група, 2-фурилова група, 3-
фурилова група, 2-тиенилова група, 3-тиени- 5
лова група, 2-пиридилова група, 3-пиридилова
група, 4-пиридилова група, C₁-C₈ алкилова гру-
па, C₂-C₈ алкенилова група или C₂-C₈ алкини- 10
лова група или X_5 представлява -COOX₁₀ и X_{10}
представлява заместена или незаместена C₁-C₈
алкилова група, C₂-C₈ алкенилова група или
C₂-C₈ алкинилова група.

117. Таксан съгласно претенция 115, ха-
рактеризиращ се с това, че X_3 представлява -
COX₁₀ и X_{10} представлява фенилова група или 15
 X_5 представлява -COOX₁₀ и X_{10} представлява
третична бутилова група.

118. Таксан съгласно претенция 92, ха-
рактеризиращ се с това, че X_3 представлява фу-
рилова или тиенилова група, R_{10a} представя- 20
ва етилова група и X_5 представлява -COX₁₀ и
 X_{10} представлява фенилова група или X_5 пред-
ставява -COOX₁₀ и X_{10} представлява третична
бутилова група.

119. Таксан съгласно претенция 92, ха- 25
рактеризиращ се с това, че X_3 представлява за-
местена или незаместена фурилова група, R_{10a}
представлява етилова група и X_5 представлява
-COX₁₀ и X_{10} представлява фенилова група или
 X_5 представлява -COOX₁₀ и X_{10} представлява 30
третична бутилова група.

120. Таксан съгласно претенция 92, ха-
рактеризиращ се с това, че X_3 представлява за-
местена или незаместена тиенилова група, R_{10a}
представлява етилова група и X_5 представлява 35
-COX₁₀ и X_{10} представлява фенилова група или
 X_5 представлява -COOX₁₀ и X_{10} представлява
третична бутилова група.

121. Таксан съгласно претенция 92, ха-
рактеризиращ се с това, че X_3 представлява 40
изобутенилова група, R_{10a} представлява етило-
ва група и X_5 представлява -COX₁₀ и X_{10} пред-
ставява фенилова група или X_5 представлява
-COOX₁₀ и X_{10} представлява третична бутилова
група.

122. Таксан съгласно претенция 92, ха-
рактеризиращ се с това, че X_3 представлява ал-
килова група, R_{10a} представлява етилова група
и X_5 представлява -COX₁₀ и X_{10} представлява
фенилова група или X_5 представлява -COOX₁₀ 50
и X_{10} представлява третична бутилова група.

123. Таксан съгласно претенция 92, ха-

рактеризиращ се с това, че X_3 представлява
2-фурилова или 2-тиенилова група, R_{10a} пред-
ставява етилова група, X_5 представлява -
COOX₁₀ и X_{10} представлява третична бутилова
група.

124. Таксан съгласно претенция 92, ха-
рактеризиращ се с това, че X_3 представлява
2-фурилова група, R_{10a} представлява етилова
група, X_5 представлява -COOX₁₀ и X_{10} пред-
ставява третична бутилова група.

125. Таксан съгласно претенция 92, ха-
рактеризиращ се с това, че X_3 представлява
2-тиенилова група, R_{10a} представлява етилова
група, X_5 представлява -COOX₁₀ и X_{10} пред-
ставява третична бутилова група.

126. Таксан съгласно претенция 92, ха-
рактеризиращ се с това, че X_3 представлява
изобутенилова група, X_5 представлява -COOX₁₀
и X_{10} представлява третична бутилова група.

127. Таксан съгласно претенция 92, ха-
рактеризиращ се с това, че X_3 представлява
циклоалкилова група, R_{10a} представлява ети-
лова група, X_5 представлява -COOX₁₀ и X_{10}
представлява третична бутилова група.

128. Фармацевтична композиция, харак-
теризираща се с това, че включва таксан съг-
ласно претенция 1 и поне един фармацевтич-
но приемлив носител.

129. Фармацевтична композиция съглас-
но претенция 128, характеризираща се с това,
че X_3 представлява 2-фурилова група, 3-
фурилова група, 2-тиенилова група, 3-тиени-
лова група, 2-пиридилова група, 3-пиридилова
група, 4-пиридилова група, C₁-C₈ алкилова
група, C₂-C₈ алкенилова група или C₂-C₈ ал-
кинилова група.

130. Фармацевтична композиция съглас-
но претенция 129, характеризираща се с това,
че X_5 представлява -COX₁₀ и X_{10} представлява
заместена или незаместена фенилова група, 2-
фурилова група, 3-фурилова група, 2-тиени-
лова група, 3-тиенилова група, 2-пиридилова
група, 3-пиридилова група, 4-пиридилова гру-
па, C₁-C₈ алкилова група, C₂-C₈ алкенилова
група или C₂-C₈ алкинилова група или X_5
представлява -COOX₁₀ и X_{10} представлява за-
местена или незаместена C₁-C₈ алкилова гру-
па, C₂-C₈ алкенилова група или C₂-C₈ алкини-
лова група.

131. Фармацевтична композиция съглас-
но претенция 129, характеризираща се с това,
че X_5 представлява -COX₁₀ и X_{10} представлява

ставява 2-фурилова група, 3-фурилова група, 2-тиенилова група, 3-тиенилова група, 2-пиридилова група, 3-пиридилова група, 4-пиридилова група, C_1-C_8 алкилова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група.

150. Композиция съгласно претенция 149, характеризираща се с това, че R_{10a} представлява етилова или пропилова група.

151. Композиция съгласно претенция 150, характеризираща се с това, че X_5 представлява $-COX_{10}$ и X_{10} представлява фенилова група или X_5 представлява $-COOX_{10}$ и X_{10} представлява третична бутилова група.

152. Композиция съгласно претенция 150, характеризираща се с това, че R_{14} представлява водороден атом, R_2 представлява бензоилокси група и X_5 представлява $-COX_{10}$ и X_{10} представлява фенилова група или X_5 представлява $-COOX_{10}$ и X_{10} представлява третична бутилова група.

153. Композиция съгласно претенция 152, характеризираща се с това, че X_3 представлява изобутенилова група; R_{10a} представлява етилова група и X_5 представлява $-COOX_{10}$ и X_{10} представлява третична бутилова група.

154. Композиция съгласно претенция 152, характеризираща се с това, че X_3 представлява фенилова група; R_{10a} представлява етилова група и X_5 представлява $-COOX_{10}$ и X_{10} представлява третична бутилова група.

155. Композиция съгласно претенция 152, характеризираща се с това, че X_3 представлява фурилова или тиенилова група; R_{10a} представлява етилова група и X_5 представлява $-COOX_{10}$ и X_{10} представлява третична бутилова група.

156. Композиция съгласно претенция 155, характеризираща се с това, че X_3 представлява фурилова група.

157. Композиция съгласно претенция 152, характеризираща се с това, че X_3 представлява фенилова група; R_{10a} представлява етилова група и X_5 представлява $-COX_{10}$ и X_{10} представлява фенилова група.

158. Метод за инхибиране на туморния растеж при бозайници като споменатият метод

се характеризира с това, че включва перорално приемане на терапевтично ефективно количество фармацевтична композиция, съдържаща таксан съгласно претенция 1 и поне един фармацевтично приемлив носител.

159. Метод съгласно претенция 158, характеризиращ се с това, че X_3 представлява 2-фурилова група, 3-фурилова група, 2-тиенилова група, 3-тиенилова група, 2-пиридилова група, 3-пиридилова група, 4-пиридилова група, C_1-C_8 алкилова група, C_2-C_8 алкенилова група или C_2-C_8 алкинилова група.

160. Метод съгласно претенция 159, характеризиращ се с това, че R_{10a} представлява етилова или пропилова група.

161. Метод съгласно претенция 160, характеризиращ се с това, че X_5 представлява $-COX_{10}$ и X_{10} представлява фенилова група или X_5 представлява $-COOX_{10}$ и X_{10} представлява третична бутилова група.

162. Метод съгласно претенция 161, характеризиращ се с това, че R_{14} представлява водороден атом и R_2 представлява бензоилокси група.

163. Метод съгласно претенция 162, характеризиращ се с това, че X_3 представлява изобутенилова група; R_{10a} представлява етилова група и X_5 представлява $-COOX_{10}$ и X_{10} представлява третична бутилова група.

164. Метод съгласно претенция 162, характеризиращ се с това, че X_3 представлява фенилова група; R_{10a} представлява етилова група и X_5 представлява $-COOX_{10}$ и X_{10} представлява третична бутилова група.

165. Метод съгласно претенция 162, характеризиращ се с това, че X_3 представлява фурилова или тиенилова група; R_{10a} представлява етилова група и X_5 представлява $-COOX_{10}$ и X_{10} представлява третична бутилова група.

166. Метод съгласно претенция 165, характеризиращ се с това, че X_3 представлява фурилова група.

167. Метод съгласно претенция 162, характеризиращ се с това, че X_3 представлява фенилова група; R_{10a} представлява етилова група и X_5 представлява $-COX_{10}$ и X_{10} представлява фенилова група.

Издание на Патентното ведомство на Република България

1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б. Божков

Редактор: Е. Синкова

Пор. № 43261

Тираж: 40 СР