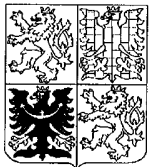


PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.08.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.08.1998 11.03.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98115650 1999/123843**

(33) Země priority: **EP US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.06.2001**
(Věstník č. 6/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/06292**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/10547**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 603

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/337

A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA S. A., Antony, FR;

(72) Původce:

Bissery Marie-Christine, Vitry sur Seine, FR;

Vrignaud Patricia, Combs la Ville, FR;

Roberts Simon, Harlow, GB;

Brealey Clive, Wigginton, GB;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové použití taxoidních derivátů

(57) Anotace:

Popisuje se nové použití taxoidních derivátů. Přesněji se popisuje způsob léčení abnormální buněčné proliferace různých rezistentních buněčných kmenů exprimujících mnohočetně lékově rezistentní P-glykoprotein. Tímto typem buněk jsou například buňky rakoviny tlustého střeva. Sloučenina podle předkládaného vynálezu je také vhodná pro léčení rakoviny tlustého střeva savců, včetně člověka.

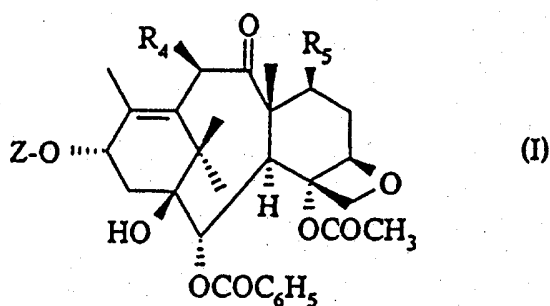
Nové použití taxoidních derivátů

Oblast techniky

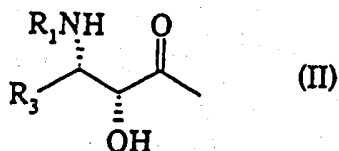
Předkládaný vynález se týká nového použití taxoidních derivátů. Přesněji se týká způsobu léčení abnormální buněčné proliferace různých rezistentních buněčných kmenů exprimujících mnohočetně lékově rezistentní (multidrug resistance) P-glykoprotein. Mezi tyto typy buněk patří buňky rakoviny tlustého střeva.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká léčení abnormální proliferace různých rezistentních buněčných kmenů exprimujících mnohočetně lékově rezistentní P-glykoprotein a také se týká léčení nádorů tlustého střeva savců, včetně člověka podáváním sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu:



Z je atom vodíku nebo skupina obecného vzorce II:



kde:

R_1 je

benzoylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými atomy nebo skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylové skupiny;

thenoylová skupina nebo furoylová skupina nebo

skupina $R_2-O-CO-$, kde R_2 je

- alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,
- alkenylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku,
- alkinylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku,
- cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,
- cykloalkenylová skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku

nebo

- bicykloalkylová skupina obsahující 7 až 10 atomů uhlíku,

tyto skupiny jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a hydroxylová skupina, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina, ve které alkylové části obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, piperidinoskupina nebo morfolinoskupina, 1-piperazinylová skupina (popřípadě substituovaná v poloze 4 alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku), cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylová skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, fenyllová skupina (popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo skupinami vybranými z atomů halogenu a alkylových skupin obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupin obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku), kyanoskupina nebo karboxylová skupina

nebo alkoxykarbonylová skupina, ve které alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,

- fenylová skupina nebo α - nebo β -naftylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo skupinami vybranými z atomů halogenu a alkylových skupin obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupin obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku nebo

- pětičlenná aromatická heterocyklická skupina s výhodou vybraná z furylové a thienylové skupiny,

- nebo nasycená heterocyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaná jednou nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku,

R_3 je

nerozvětvená nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

nerozvětvená nebo rozvětvená alkenylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku,

nerozvětvená nebo rozvětvená alkinylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku,

cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,

fenylová nebo α - nebo β -naftylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkoxy skupina, alkylthioskupina, aryloxyskupina, arylthioskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, merkaptoskupina, formylová skupina, acylová skupina, acylaminoskupina, aroylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, karboxylová

skupina, alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina, kyano-skupina, nitroskupina a trifluormethylová skupina,

nebo pětičlenný aromatický heterocyklus obsahující jeden nebo více stejných nebo různých heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry a popřípadě substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a alkylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, alkylamino-skupina, dialkylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, acylová skupina, arylkarbonylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina nebo alkoxykarbonylová skupina,

příčemž se rozumí, že v substituentech fenylové skupiny, α - nebo β -naftylové skupiny a aromatické heterocyklické skupiny obsahují alkylové skupiny nebo alkylové části jiných skupin 1 až 4 atomy uhlíku a že alkenylové a alkinylové skupiny obsahují 2 až 8 atomů uhlíku a že arylové skupiny jsou fenylová skupina nebo α - nebo β -naftylová skupina,

R_4 je

alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v nerozvětveném nebo rozvětveném řetězci,

alkenyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v nerozvětveném nebo rozvětveném řetězci,

alkinyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v nerozvětveném nebo rozvětveném řetězci,

cykloalkyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo

cykloalkenyloxyskupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku,

tyto skupiny jsou popřípadě substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo alkoxyskupinami obsahujícími 1 až 4 atomy

uhlíku, alkylthioskupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku nebo karboxylovými skupinami, alkyloxykarbonylovými skupinami, které v alkylové části obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinami nebo karbamoylovými skupinami nebo N-alkylkarbamoylovými skupinami nebo N,N-dialkylkarbamoylovými skupinami, jejichž každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří nasycený pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický zbytek popřípadě obsahující druhý heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu síry nebo atomu dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyllovou skupinou nebo fenylalkylovou skupinou, ve které obsahuje alkylová část 1 až 4 atomy uhlíku,

R_s je

alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v nerozvětveném nebo rozvětveném řetězci,

alkenyloxykupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,

alkinyloxykupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,

cykloalkyloxykupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,

cykloalkenyloxykupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,

tyto skupiny jsou popřípadě substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo alkoxykupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinami obsahujícími 2 až 4 atomy uhlíku nebo karboxylovými skupinami, alkyloxykarbonylovými skupinami, které v alkylové části obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinami nebo karbamoylovými skupinami nebo N-alkylkarbamoylovými skupinami nebo N,N-dialkylkarbamoylovými skupinami, jejichž každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří nasycený pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický zbytek popřípadě obsahující druhý heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu síry

nebo atomu dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou nebo fenylalkylovou skupinou, ve které obsahuje alkylová část 1 až 4 atomy uhlíku.

S výhodou arylové skupiny, které mohou představovat skupinu R_3 , jsou fenylová skupina nebo α - nebo β -naftylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu (atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu) a alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkoxy skupina, alkylthioskupina, aryloxyskupina, arylthioskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, merkaptoskupina, formylová skupina, acylová skupina, acylaminoskupina, aroylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina a trifluormethylová skupina, přičemž se rozumí, že alkylové skupiny a alkylové části jiných skupin obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, že alkenylové a alkinylové skupiny obsahují 2 až 8 atomů uhlíku a že arylovými skupinami jsou fenylová skupina nebo α - nebo β -naftylová skupina.

S výhodou heterocyklická skupina, která může představovat skupinu R_3 , je pětičlenná aromatická heterocyklická skupina obsahující jeden nebo více stejných nebo různých atomů vybraných z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, popřípadě substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu (atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu) a alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

aryloxyskupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, acylaminoskupina, kde acylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, acylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, arylkarbonylová skupina obsahující v arylové části 6 až 10 atomů uhlíku, kyanoskupina, karboxylová skupina nebo karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylkarbamoylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykarbamoylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku.

S výhodou jsou skupiny R_4 a R_5 , které mohou být stejné nebo různé, nerozvětvená nebo rozvětvená alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří methoxyskupina, ethoxyskupina, ethylthioskupina, karboxylová skupina, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, kyanoskupina, karbamoylová skupina, N-methylkarbamoylová skupina, N-ethylkarbamoylová skupina, N,N-dimethylkarbamoylová skupina, N,N-diethylkarbamoylová skupina, N-pyrrolidinokarbonylová skupina nebo N-piperidinokarbonylová skupina.

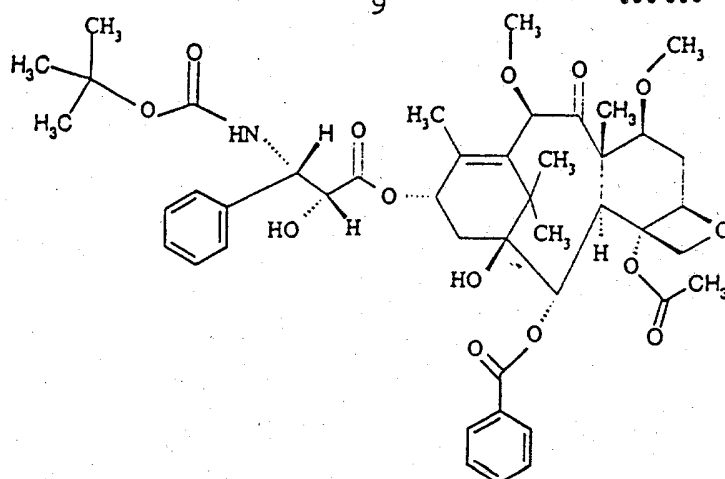
Přesněji se předkládaný vynález týká sloučeniny vzorce I, kde Z je atom vodíku nebo skupina vzorce II, kde R_1 je benzoylová skupina nebo skupina vzorce $R_2-O-CO-$, kde R_2 je terc-butylová skupina a R_3 je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina popřípadě substituovaná jednou nebo více stejnými nebo různými atomy nebo skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří

atomy halogenu (atom fluoru, atom chloru) a alkylová skupina (methylová skupina), alkoxy skupina (methoxy skupina), dialkylaminoskupina (dimethylaminoskupina), acylaminoskupina (acetylaminoskupina), alkoxykarbonylaminoskupina (terc-butoxykarbonylaminoskupina) nebo trifluormethylová skupina nebo 2- nebo 3-furylová skupina, 2- nebo 3-thienylová skupina nebo 2-, 4- nebo 5-thiazolylová skupina a R_4 a R_5 , které mohou být stejné nebo různé, jsou každá nerozvětvená nebo rozvětvená alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

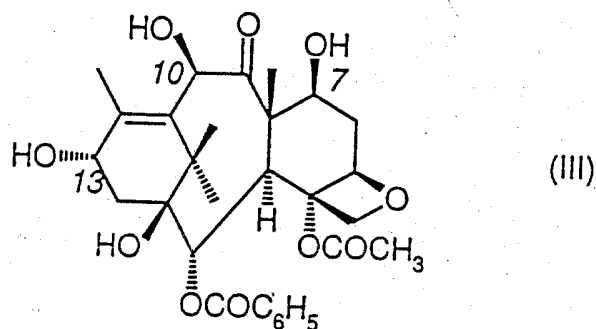
Ještě přesněji se předkládaný vynález týká sloučeniny vzorce I, kde Z je atom vodíku nebo skupina vzorce II, kde R_1 je benzoylová skupina nebo skupina R_2 -O-CO-, kde R_2 je terc-butylová skupina a R_3 je isobutylová skupina, isobutenylová skupina, butenylová skupina, cyklohexylová skupina, fenylová skupina, 2-furylová skupina, 3-furylová skupina, 2-thienylová skupina, 3-thienylová skupina, 2-thiazolylová skupina, 4-thiazolylová skupina nebo 5-thiazolylová skupina a R_4 a R_5 , které mohou být stejné nebo různé, jsou každá methoxy skupina, ethoxy skupina nebo propoxy skupina.

Ještě výhodnější jsou sloučeniny vzorce I, kde R_3 je fenylová skupina a R_1 je terc-butoxykarbonylová skupina, R_4 a R_5 , které mohou být stejné nebo různé, jsou methoxy skupina, ethoxy skupina nebo propoxy skupina.

Ještě výhodněji se předkládaný vynález týká 4 α -acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,10 β -dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13 α -yl-(2R,3S)-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu vzorce Ia



Z mezinárodní patentové přihlášky WO 96/30355 je známá příprava derivátu podle předkládaného vynálezu pomocí dvou postupů. Podle prvního, vícekrokového, postupu se vyjde z 10-deacetyl-baccatinu vzorce III:

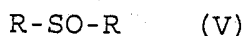


který se selektivně chrání v polohách 7 a 13, například ve formě silyletheru, potom následuje reakce se sloučeninou vzorce IV:



kde R je skupina definovaná výše a X je reaktivní esterová skupina, jako je ester kyseliny sírové nebo sulfonové nebo atom halogenu, za získání sloučeniny nesoucí jednotku -OR v poloze 10 a silylové skupiny v polohách 7 a 13. Potom se silylové chránící skupiny nahradí atomy vodíku a získá se sloučenina, která stále nese skupinu -OR v poloze 10 a hydroxylové skupiny v polohách 7 a 13. Tento derivát se etherifikuje selektivně v poloze 7 reakcí s derivátem vzorce IV a získá se derivát vzorce I, kde Z je atom vodíku.

Poslední krok zahrnuje esterifikaci v poloze 13 podle způsobu, který je odborníkům v této oblasti známý, kdy se derivát vzorce Ia, kde Z je atom vodíku, reaguje v přítomnosti β -laktamu například podle způsobu popsaného v patentu EP 617,018, nebo v přítomnosti oxazolidinu, jak je popsáno například v mezinárodní patentové přihlášce WO 96/30355, uvedené výše. Po odstranění chránících skupin z poloh 7 a 10 se takto získá derivát vzorce Ia, kde Z je jiná, než atom vodíku a R je atom vodíku. Následující krok zahrnuje reakci v polohách 7 a 10 za současného působení činidla připraveného *in situ* ze sulfoxidu vzorce V a anhydridu kyseliny (reakce Pummerova typu),



kde R má stejný význam, jako bylo uvedeno výše, za vzniku alkylthioalkyloxylového meziproductu v polohách 7 a 10.

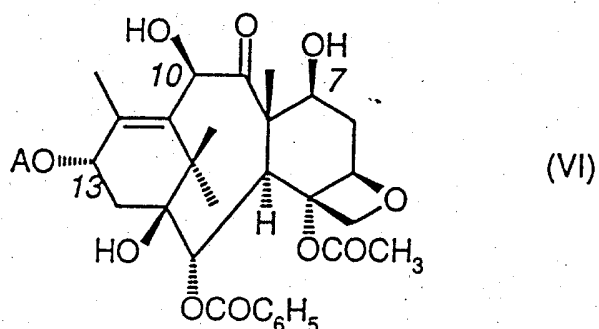
Poslední krok, který poskytne požadovanou sloučeninu Ia, se provádí s meziproductem získaným výše, působením aktivovaného Raneyova niklu.

Obecně se působení činidla připraveného *in situ* ze sulfoxidu obecného vzorce V, s výhodou dimethylsulfoxidu, a anhydridu kyseliny octové, provádí v přítomnosti kyseliny octové nebo derivátu kyseliny octové, jako je halogenoctová kyseliny, při teplotě 0 až 50 °C.

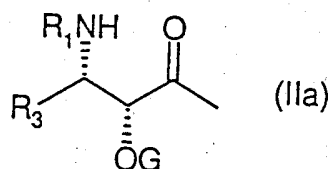
Obecně se působení aktivovaného Raneyova niklu v přítomnosti alifatického alkoholu nebo etheru provádí při teplotě -10 až 60 °C.

V patentové přihlášce FR 97-14442 je popsán následující postup. Tento vynález umožňuje v jednom kroku přímo, selektivně a současně alkylovat dvě hydroxylové funkční skupiny v polohách 7 a

10 10-deacetylbaecatinu nebo jeho derivátu esterifikovaného v poloze 13, vzorce VI

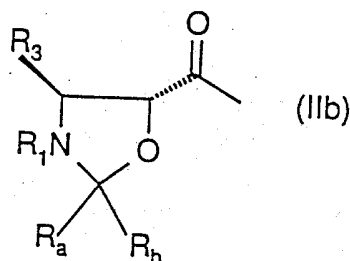


kde A je atom vodíku nebo postranní řetězec vzorce IIa níže:



kde G je chránicí skupina hydroxylové funkční skupiny, R_1 a R_3 mají stejný význam, jako ve vzorci II

nebo oxazolidinová jednotka vzorce Id:



kde R_1 a R_3 mají stejný význam, jako ve vzorci II, R_a a R_b , které mohou být stejné nebo různé, jsou atom vodíku, nebo alkylová skupina, aryllová skupina, atom halogenu, alkoxy skupina, arylalkylová skupina, alkoxyarylová skupina, halogenalkylová skupina, halogenarylová skupina, kdy substituenty mohou popřípadě tvořit čtyřčlenný až sedmičlenný kruh.

Je výhodné použít jako výchozí látku 10-deacetylbaecatin, tj. sloučeninu vzorce III, což zlevní způsob a dále se předejde

kroku chránění a odstranění chránicí skupiny z meziprojektu, které byly nutné při dřívějších postupech.

Pokud jde o chránicí skupiny G hydroxylových funkčních skupin ve vzorci IIa, je obecně výhodné vybrat všechny chránicí skupiny popsané v knihách, jako je Greene a Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 1991, John Wiley & Sons, a MacOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, 1975, Plenum Press, a které se odstraní za podmínek, které málo nebo vůbec nedegradují zbytek molekuly, jako jsou například:

- ethery a s výhodou ethery, jako je methoxymethylether, 1-ethoxyethylether, benzyloxymethylether, p-methoxybenzyloxymethylether, benzylethery popřípadě substituované jednou nebo více skupinami, jako je methoxyskupina, atom chloru, nitro-skupina, 1-methyl-1-methoxyethylether, 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethylether, tetrahydropyranylether a silylethery, jako jsou trialkylsilylethery,
- karbonáty, jako jsou trichlorethylkarbonáty.

Přesněji jsou skupiny R_a a R_b obecného vzorce IIb vybrány ze skupin popsaných v mezinárodní patentové přihlášce WO 94/07878 a výhodnější deriváty jsou ty, kde R_a je atom vodíku a R_b je p-methoxyfenylová skupina.

Alkylační činidla jsou vybraná ze skupiny, kterou tvoří:

- alkylhalogenidy a s výhodou alkyljodidy (RI)
- alkylsulfáty, jako je methylsulfát,
- oxoniové soli, jako jsou soli trialkyloxoniumborité kyseliny, zejména trimethyloxoniumtetrafluorborát (Me_3OBF_4).

S výhodou se použije methyljodid.

Alkylační činidlo se použije v přítomnosti anionizačního činidla, jako je jedna nebo více silných bází, v bezvodém médiu.

Mezi báze, které se mohou použít v bezvodém médiu, patří:

- hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný nebo draselný
- alkoxidy alkalických kovů, jako je terc.butoxid draselný
- oxid stříbrný Ag_2O
- 1,8-bis(dimethylamino)naftalen
- mono- nebo dikovové bazické směsi, které jsou popsány například v publikacích, jako je P. Caubère Chem. Rev. 1993, 93, 2317-2334 nebo M. Schlosser Mod. Synth. Methods (1992), 6, 227-271; zejména výhodné jsou kombinace alkyllithium/t-butoxid alkalického kovu nebo amid alkalického kovu/t-butoxid alkalického kovu. Jedna ze dvou bází se může generovat *in situ*.

Mezi všemi možnými kombinacemi alkylačního činidla a anionizačního činidla je výhodné použít metyljodid v přítomnosti hydridu draselného.

Reakce se s výhodou provádí v organickém médiu, které je za reakčních podmínek inertní. S výhodou se použijí například následující rozpouštědla:

- ethery, jako je tetrahydrofuran nebo domethoxyethan
- když se použije oxid stříbrný, je výhodné použít polární aprotická rozpouštědla, jako je dimethylformamid nebo aromatická rozpouštědla, jako je toluen
- když se použije 1,8-bis(dimethylamino)naftalen, je výhodné použít alkylestery, jako je ethylacetát.

Z důvodu lepšího provedení předkládaného vynálezu je výhodné použít molární poměr mezi anionizačním činidlem a substrátem vyšší, než 2 a s výhodou 2 až 20.

Je také výhodné použít molární poměr mezi alkylačním činidlem a substrátem vyšší, než 2 a s výhodou 2 až 40.

Je výhodné použít reakční teplotu -30 °C až 80 °C.

Reakce s výhodou probíhá několik hodin až 48 hodin v závislosti na vybraných činidlech.

Po alkylačním kroku, pokud se provádí s 10-deacetylbaecatinem, následuje krok esterifikace, který je odborníkům v této oblasti známý a je popsán například v patentu EP 617,018 nebo mezinárodní patentové přihlášce WO 96/30355, které jsou uvedené výše.

Tedy podle prvního, tříkrokového způsobu se postup nejprve zahájí dialkylací 10-deacetylbaecatinu za použití alkylačního činidla v přítomnosti silné báze, ve druhém kroku se 10-deacetylbaecatin, dietherifikovaný v polohách 7 a 10, kondenzuje s vhodně chráněným β -laktamem v přítomnosti aktivačního činidla vybraného ze skupiny, kterou tvoří terciární aminy a kovové báze, které zajišťují vznik alkoxidu v poloze 13. Odstranění chránicí skupiny z postranního řetězce se potom provede působením anorganické nebo organické kyseliny.

Podle druhého, tříkrokového způsobu se postup nejprve zahájí dialkylací 10-deacetylbaecatinu za použití alkylačního činidla v přítomnosti silné báze, v druhém kroku se 10-deacetylbaecatin dietherifikovaný v polohách 7 a 10 kondenzuje v poloze 13 s oxazolidinem v přítomnosti kondenzačního činidla, jako jsou diimidy, v přítomnosti aktivačního činidla, jako jsou doalkylaminopyridiny. Otevření oxazolidinu se dosáhne působením anorganické nebo organické kyseliny.

Podle třetího způsobu se postup zahájí esterifikací v poloze 13 baccatinu, který je vhodně chráněný v polohách 7 a 10, β -laktamem nebo oxazolidinem v přítomnosti kondenzačního činidla a/nebo aktivačního činidla, které je popsáno ve výše uvedených dvou postupech. Po odstranění chránících skupin z poloh 7 a 10 se pomocí alkylačního činidla v přítomnosti silné báze provede dietherifikace v polohách 7 a 10. Odstranění chránící skupiny z postranního řetězce se dosáhne působením anorganické nebo organické kyseliny.

Produkty obecného vzorce I mají významné biologické vlastnosti.

Bylo ověřeno, že sloučeniny obecného vzorce I jsou *in vivo* aktivní u myši s transplantovaným adenokarcinomem C51 nebo C38 tlustého střeva v dávkách 1 až 30 mg/kg, stejně jako proti jiným kapalným nebo pevným nádorům.

Sloučeniny vzorce I mají protinádorové vlastnosti, přesněji jsou aktivní proti nádorům, které jsou odolné vůči činidlům Taxol® a Taxotere®. Mezi takové nádory patří například nádory tlustého střeva, které mají zvýšenou expresi mnohočetně lékově rezistentního P-glykoproteinu. Mnohočetná léková rezistence je obvyklý termín týkající se odolnosti nádoru proti různým sloučeninám, které mají různé struktury a mechanismy působení. O taxoidech je obecně známo, že jsou vysoce rozeznávané pokusnými nádory, jako je P388/DOX, což je P388 linie myších leukemických buněk selektovaná na rezistenci k doxorubicinu (DOX), která exprimuje P-glykoprotein. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou méně rozpoznané P388/DOX. Přesněji jsou sloučeniny méně rozpoznané, než Taxotere®.

Sloučeniny vzorce I se zejména používají pro přípravu léčiva pro léčení abnormální proliferace buněčných kmenů exprimujících mnohočetně lékově rezistentní P-glykoprotein. Sloučeniny vzorce

I se zejména používají pro přípravu léčiva pro léčení rakoviny tlustého střeva.

Sloučenina, a hlavně sloučenina vzorce I, kde R_4 a R_5 jsou obě methoxyskupina, je aktivní v porovnání s jinými známými taxoidy, jako je Taxol® a Taxotere®, při léčení rakovinových buněčných kmenů exprimujících mnohočetně lékově rezistentní P-glykoprotein. Je také aktivní proti nádorovým buňkám odolným vůči Doxorubicinu nebo Vincristinu.

Sloučenina vzorce I se může použít současně s nejméně jednou další terapeutickou léčbou. Je výhodnější použít ji s další terapeutickou léčbou zahrnující antineoplastická léčiva, monoklonální protilátky, imunoterapie, radioterapie nebo látkami modifikujícími biologickou odezvu.

Sloučenina vzorce I se s výhodou podává parenterálně, například nitrožilně, intraperitoneálně, intramuskulárně nebo subkutánně.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1. Úvod

Sloučenina vzorce Ia je na preklinických modelech účinným protinádorovým činidlem.

In vitro antiproliferační vlastnosti na rezistentních buněčných kmenech

Bylo zjištěno, že docetaxel je křížově rezistentní vzhledem k buněčným kmenům exprimujícím mnohočetně lékově rezistentní P-glykoprotein (Rigel I. a Horwitz S.B., Studies with RP 56976 (Taxotere®: a semisynthetic analogue of Taxol, J. Natl. Cancer Inst., 83, 288-291, 1991)).

Cytotoxicita sloučeniny Ia byla testovaná proti různým rezistentním buněčným kmenům exprimujícím mnohočetně lékově rezistentní P-glykoprotein, v porovnání s docetaxelem po 4 dnech nepřetržité expozice za použití standardních způsobů.

Faktor rezistence byl vypočten dělením hodnoty IC_{50} získané na rezistentních buňkách hodnotou IC_{50} získanou na senzitivních buňkách.

Bylo zjištěno, že sloučenina Ia je aktivnější, než docetaxel u všech rezistentních nádorových buněčných kmenů, které se testovaly. Je zajímavé, že bylo zjištěno, že sloučenina Ia je minimálně křížově rezistentní (faktor rezistence 1,8 až 4,3) u buněčných kmenů P388/TXT, P388/VCR, HL60/TAX a Calcl8/TXT, které jsou středně křížově rezistentní k docetaxelu (faktor rezistence: 4,8 až 23,5) a které mohou lépe reprezentovat klinickou situaci.

Dále byl zjištěn silný pokles křížové rezistence pro sloučeniny vzorce Ia (faktor rezistence: 7,6 až 10) u dvou buněčných kmenů, které jsou nejodolnější vůči docetaxelu KB V1 a P388/DOX (faktor rezistence: 59 a 50).

Sloučenina vzorce Ia byla také testována na buněčném kmeni P388/CPT5 u myši se získanou rezistencí k camptothecinu, který neexprimuje P-glykoprotein. Byl zjištěn silný pokles křížové rezistence u sloučeniny vzorce Ia a docetaxelu (faktor rezistence: 4,8 a 10,5) v porovnání s camptothecinem (faktor rezistence: 286). Tyto výsledky naznačují potenciální použití sloučeniny vzorce Ia při léčení nádorů se získanou rezistencí k derivátům camptothecinu.

Tabulka 0.1: Relativní rezistence sloučeniny vzorce Ia a docetaxelu proti rezistentním buněčným kmenům exprimujícím P-glykoprotein

Rezistentní buněčný kmen	Faktor rezistence k		mdr 1 hladina mRNA*
	Docetaxelu	Sloučenině vzorce Ia	
P388/DOX	50,7	10,0	+++
P388/TXT	4,8	1,8	++
P388/VCR	5,8	1,8	++
HL60/TAX	8,1	2,5	++
Calc 18/TXT	23,5	4,3	++
KB V1	59,0	7,6	++++

* Relativní exprimace získaná z pokusu Northern blot za použití humánního mdr1 genu jako sondy

CaCo2

Antiproliferativní vlastnosti sloučeniny vzorce Ia a docetaxelu byly testovány na buněčném kmeni lidského adenokarcinomu CaCo-2 (ATCC HTB37), o kterém bylo zjištěno, že zahrnuje bazální hladinu exprese P-glykoproteinu kódovaného *mdr1* genem. Byl použit postup využívající 96jamkové destičky, dobu kontaktu léčiva (96 hodin) a neutrální červené zabarvení životaschopných buněk. Výsledky jsou vyjádřeny jako IC_{50} a jsou shrnuty v následující tabulce.

In vitro inhibiční účinek sloučeniny vzorce Ia a docetaxelu na růst buněk CaCo-2

Buňky	Léčivo	IC_{50} ($\mu g/ml$)*
CaCo-2	docetaxel	108 ± 17 (3)
	Sloučenina vzorce Ia	22 ± 3 (3)

* Čísla v závorkách: počet pokusů

Sloučenina vzorce Ia je cytotoxická k buňkám CaCo-2 při IC_{50} v rozmezí popsaném na jiných testovaných humánních buněčných kmenech, tj. HL60, Calc18 a KB (viz. předchozí odstavec). Naproti tomu docetaxel vykazuje vyšší IC_{50} na buňkách CaCo-2,

odpovídající 4,9násobku hodnoty pozorované u sloučeniny vzorce Ia. Proto je vyšší antiproliferativní aktivita sloučeniny vzorce Ia (v porovnání s docetaxelem) na buňkách CaCo-2 v souladu s nižším rozpoznáním sloučeniny vzorce Ia, než docetaxelu, P-glykoproteinem endogenně exprimovaným tímto buněčným kmenem.

In vivo protinádorová aktivita

In vivo rozvrh podávání a studie protinádorové účinnosti se prováděly za použití preklinického standardního prostředku sloučeniny vzorce Ia v ethanolu: polysorbátu 80 (50:50 objemově). Po zředění byla konečná koncentrace 5 % ethanolu, 5 % polysorbátu, 90 % pětiprocentního roztoku glukózy ve vodě.

Potom se připravil prostředek obsahující sloučeninu vzorce Ia solubilizovanou v polysorbátu 80. Po zředění byla konečná koncentrace polysorbátu 80 5 %. Pokud není uvedeno jinak, v souhrnech, které následují, se *in vivo* studie prováděly za použití standardního preklinického prostředku.

Sloučenina vzorce Ia se podávala nitrožilní cestou (i.v.). Pokusy a analýza dat se prováděly standardním způsobem.

Výsledné aktivity získané při testování subkutánně implantovaných pevných nádorů byly:

- inhibice růstu nádoru, T/C, kde T a C jsou průměrné hmotnosti nádorů v mg léčené a kontrolní skupiny. Podle NCI standardů je $T/C > 42$ % neaktivní, $T/C \leq 42$ % je minimální hladina aktivity. $T/C < 10$ %, ++, se považuje za vysokou hladinu protinádorové aktivity, která odůvodňuje další vývoj (hladina DN-2).

V případech protinádorové aktivity se také použily následující dva parametry hodnocení výsledků:

- zpoždění růstu nádoru, T-C, kde T a C jsou průměrné časy ve dnech potřebné k tomu aby nádory léčené a neléčené skupiny dosáhly předem určené velikosti (750 až 1500 mg).

- log mrtvých buněk, což je logaritmus celkového počtu buněk usmrcených léčením. Tato hodnota se může převést na libovolnou míru aktivity podle Southern Research Institute (SRI): log celkem mrtvých buněk $< 0,7$ = -neaktivní; $0,7$ až $1,2$ = +; $1,3$ až $1,9$ = ++; $2,0$ až $2,8$ = +++; $> 2,8$ = ++++ vysoce aktivní.

U pokročilých stádií nádorů může být regrese buď částečná (více, než 50% redukce hmoty nádoru) nebo úplná. Úplná regrese je zahrnuta do částečné regrese.

Konečným výsledkem získaným při testování aktivity u intraperitoneálně implantované leukémie, byl procentuální nárůst délky života hostitele (% ILS), vypočtený ve vztahu ke střednímu dni smrti.

NCI kritéria pro aktivitu jsou následující:

- P388: vysoce aktivní, $++ \geq 75$ % ILS; aktivní, $+ 27-74$ % ILS; neaktivní, < 27 % ILS.

Toxicita byla odvozena podle smrti v důsledku léku (≥ 10 %) nebo podle ztráty hmotnosti > 20 %.

Pokud to bylo potřeba, použil se při porovnávacích testech docetaxel.

Nádory tlustého střeva

Tlusté střevo 51

Sloučenina vzorce Ia se podávala i.v. ve dni 4, 6, 8. V HNTD (9,3 mg/kg/injekce) byla zjištěna vysoká aktivita s 0 % T/C a

2,6 log mrtvých buněk. Nižší dávkování poskytlo 2,2 log mrtvých buněk. Ukázalo se, že docetaxel je také vysoce aktivní při 3,1 log mrtvých buněk.

Hodnocení účinnosti sloučeniny vzorce Ia podávané i.v. proti adenokarcinomu tlustého střeva C51 u samic myší BALB/c

Činidlo	Dávka v mg/kg na injekci	Rozvrh ve dnech	T/C v % den 18	T-C ve dnech	Log mrtvých buněk celkem	Komentář
Slouč. vz. Ia	24,2	4,6,8	-	-	-	Toxická (5/5 DD)
	15,0		-	-	-	Toxická (1/5 DD)
	9,3		0	25,8	2,6	HNTD aktivní
	5,8		0	21,9	2,2	aktivní
Doceta- xel	24,2	4,6,8	-	-	-	Toxický 22,8 % bwl
			0	31,1	3,1	HNTD vysoce aktivní
			0	22,4	2,2	aktivní
			4	8,9	0,9	aktivní

Střední doba, za kterou nádor dosáhne hmotnosti 750 mg u kontroly = 15,1 dne.

Použité zkratky: HNTD = nejvyšší netoxická dávka, bwl = úbytek tělesné hmotnosti, DD = smrt způsobená léčivem

Pokročilé stádium tlusté střevo 38

Sloučenina vzorce I se podávala myším i.v., které měly nádor 200 až 400 g. Při HNTD (20 mg/kg/injekce) byla zjištěna vysoká aktivita a dosáhlo se 5/5 úplné regrese, všechny myši byly ve dni 139 bez nádorů. Nižší dávka (12,4 mg/kg/injekce) vyvolala stejný počet úplných regresí a 80 % myší přežilo bez nádorů. Pro srovnání poskytl při stejném testu docetaxel při HNTD pouze 40% částečnou regresi.

Hodnocení účinnosti i.v. podávané sloučeniny vzorce Ia proti pokročilému stádiu adenokarcinomu C38 tlustého střeva u samic myší B6D2F₁

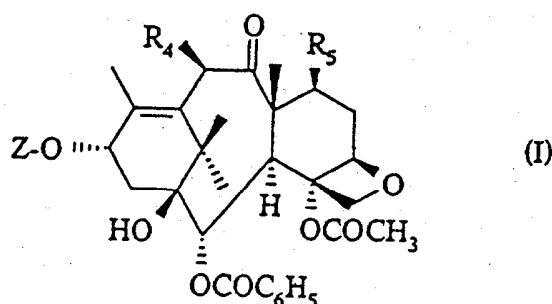
Činidlo	Dávka v mg/kg na injekci	Rozvrh ve dnech	T-C ve dnech	Log mrtvých buněk celkem	Úplná regrese	Komentář
Slouč. vz. Ia	32,2	14,17,20	-	-	-	toxická (1/5 DD)
	20,0		-	-	5/5	HNTD vysoce aktivní (5/5 TFS)
	12,4		-	-	5/5	vysoce aktivní (4/5 TFS)
	7,7		25,0	2,7	2/5	aktivní
Doceta- xel	32,2	14,17,20	-	-	-	toxická 20,6 % bwl
	20,0		29,1	3,1	0/5	HNTD vysoce aktivní
	12,4		6,1	0,7	0/5	mezní aktivita
	7,7		2,5	0,3	0/5	neaktivní

Střední doba nutná pro dosažení hmotnosti nádoru 1000 mg u kontroly = 18,5 dne.

Použité zkratky: HNTD = nejvyšší netoxická dávka, bwl = úbytek tělesné hmotnosti, DD = smrt způsobená léčivem, TFS = myši, které byly ve dni 139 bez nádoru.

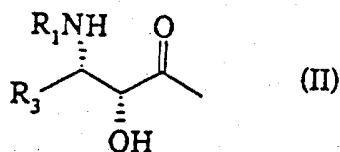
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití sloučeniny vzorce I pro přípravu léčiva pro léčení abnormální buněčné proliferace buněčných kmenů exprimujících mnohočetně lékově rezistentní P-glykoprotein, kdy toto použití zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu savcům,



kde:

Z je atom vodíku nebo skupina obecného vzorce II:



kde:

R_1 je

benzoylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými atomy nebo skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylové skupiny;

thenoylová skupina nebo furoylová skupina nebo

skupina R_2 -O-CO-, kde R_2 je

alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

alkenylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku,

alkynylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku,
cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,
cykloalkenylová skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku
nebo

bicykloalkylová skupina obsahující 7 až 10 atomů uhlíku,

tyto skupiny jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a hydroxylová skupina, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina, ve které alkylové části obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, piperidinoskupina nebo morfolinoskupina, 1-piperazinylová skupina (popřípadě substituovaná v poloze 4 alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku), cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylová skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina (popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo skupinami vybranými z atomů halogenu a alkylových skupin obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupin obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku), kyanoskupina nebo karboxylová skupina nebo alkoxykarbonylová skupina, ve které alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,

- fenylová skupina nebo α - nebo β -naftylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo skupinami vybranými z atomů halogenu a alkylových skupin obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupin obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku nebo

- pětičlenná aromatická heterocyklická skupina s výhodou vybraná z furylové a thienylové skupiny,

- nebo nasycená jeterocyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaná jednou nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku,

R_3 je

nerozvětvená nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

nerozvětvená nebo rozvětvená alkenylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku,

nerozvětvená nebo rozvětvená alkinylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku,

cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,

fenylová nebo α - nebo β -naftylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkoxyskupina, alkylthioskupina, aryloxyskupina, arylthioskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, merkaptoskupina, formylová skupina, acylová skupina, acylaminoskupina, aroylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina a trifluormethylová skupina,

nebo pětičlenný aromatický heterocyklus obsahující jeden nebo více stejných nebo různých heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry a popřípadě substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a alkylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, acylová skupina, arylkarbonylová skupina, kyanoskupina, karboxy-

lová skupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina nebo alkoxykarbonylová skupina,

příčemž se rozumí, že v substituentech fenylové skupiny, α - nebo β -naftylové skupiny a aromatické heterocyklické skupiny obsahují alkylové skupiny nebo alkylové části jiných skupin 1 až 4 atomy uhlíku a že alkenylové a alkinylové skupiny obsahují 2 až 8 atomů uhlíku a že arylové skupiny jsou fenylová skupina nebo α - nebo β -naftylová skupina,

R_4 je

alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v nerozvětveném nebo rozvětveném řetězci,

alkenyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v nerozvětveném nebo rozvětveném řetězci,

alkinyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v nerozvětveném nebo rozvětveném řetězci,

cykloalkyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo
cykloalkenyloxyskupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku,

tyto skupiny jsou popřípadě substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo alkoxyskupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku nebo karboxylovými skupinami, alkyloxykarbonylovými skupinami, které v alkylové části obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinami nebo karbamoylovými skupinami nebo N-alkylkarbamoylovými skupinami nebo N,N-dialkylkarbamoylovými skupinami, jejichž každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří nasycený pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický zbytek popřípadě obsahující druhý heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu síry nebo atomu dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou nebo

fenylalkylovou skupinou, ve které obsahuje alkylová část 1 až 4 atomy uhlíku,

R_s je

alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v nerozvětveném nebo rozvětveném řetězci,

alkenyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,

alkinyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,

cykloalkyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,

cykloalkenyloxyskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,

tyto skupiny jsou popřípadě substituované jedním nebo více atomy halogenu nebo alkoxyskupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinami obsahujícími 2 až 4 atomy uhlíku nebo karboxylovými skupinami, alkyloxykarbonylovými skupinami, které v alkylové části obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupinami nebo karbamoylovými skupinami nebo N-alkylkarbamoylovými skupinami nebo N,N-dialkylkarbamoylovými skupinami, jejichž každá alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku nebo společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří nasycený pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický zbytek popřípadě obsahující druhý heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu síry nebo atomu dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou nebo fenylalkylovou skupinou, ve které obsahuje alkylová část 1 až 4 atomy uhlíku.

2. Použití sloučeniny podle nároku 1, kde Z je atom vodíku nebo skupina vzorce II, kde R_1 je benzoylová skupina nebo skupina vzorce $R_2-O-CO-$, kde R_2 je terc-butylová skupina a R_3 je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více stejnými nebo různými atomy nebo

skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a alkylová skupina, alkoxykupina, dialkylaminoskupina, acylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina nebo trifluormethylová skupina nebo 2- nebo 3-furylová skupina, 2- nebo 3-thienylová skupina nebo 2-, 4- nebo 5-thiazolylová skupina a R_4 a R_5 , které mohou být stejné nebo různé, jsou každá nerozvětvená nebo rozvětvená alkoxykupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

3. Použití sloučeniny podle nároku 2, kde Z je atom vodíku nebo skupina vzorce II, kde R_1 je benzoylová skupina nebo skupina $R_2-O-CO-$, kde R_2 je terc-butylová skupina a R_3 je isobutylová skupina, isobutenylová skupina, butenylová skupina, cyklohexylová skupina, fenylová skupina, 2-furylová skupina, 3-furylová skupina, 2-thienylová skupina, 3-thienylová skupina, 2-thiazolylová skupina, 4-thiazolylová skupina nebo 5-thiazolylová skupina a R_4 a R_5 , které mohou být stejné nebo různé, jsou každá methoxykupina, ethoxykupina nebo propoxykupina.

4. Použití 4 α -acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1 β -hydroxy-7 β ,10 β -dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13 α -yl-(2R,3S)-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu pro přípravu léčiva pro léčení abnormální buněčné proliferace buněk buněčného kmene exprimujícího mnohočetně lékově rezistentní P-glykoprotein.

5. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 4 pro přípravu léčiva pro léčení rakoviny tlustého střeva.

6. Použití sloučeniny podle nároku 5, přičemž se toto použití provádí současně s nejméně jednou další terapeutickou léčbou.

7. Použití sloučeniny podle nároku 6, kde další terapeutická léčba zahrnuje antineoplastická léčiva, monoklonální protilátky, imunoterapie, radioterapie nebo činidla modifikující biologickou odezvu.

8. Použití sloučeniny podle nároku 1, kdy se léčivo podává parenterálně.

9. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 8, kdy se sloučenina vzorce I podává nitrožilně, intraperitoneálně, intramuskulárně nebo subkutánně.