

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2991

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.02.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.02.1999 01.07.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19907588 1999/19930111**

(33) Země priority: **DE DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.01.2002**
(Věstník č. 1/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/04068**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/50423**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. C1. ⁷:

C 07 D 417/06

C 07 D 493/04

C 07 D 417/14

C 07 H 7/06

A 61 K 31/427

A 01 N 43/78

A 61 P 35/00

A 61 P 31/10

(71) Přihlašovatel:

BRISTOL, MYERS SQUIBB CO., Princeton, NJ, US;
GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOLOGISCHE
FORSCHUNG MBH (GBF), Braunschweig, DE;

(72) Původce:

Hoefle Gerhard, Braunschweig, DE;
Glaser Nicole, Braunschweig, DE;
Leibold Thomas, Wolfenbittel, DE;
Vite Gregory, Titusville, NJ, US;
Kim Soong-Hoon, Lawrenceville, NJ, US;

(74) Zástupce:

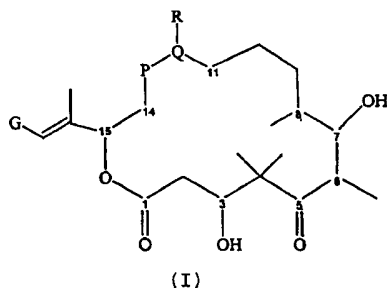
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

C-21 modifikované epothilony

(57) Anotace:

Řešení se týká epothilonů s modifikovaným thiazolovým substituentem obecného vzorce I, kde obecné symboly mají specifické významy, způsobů jejich přípravy a antifugálních či cytotoxických terapeutických prostředků obsahujících tyto epothilony.



C-21 modifikované epothilony

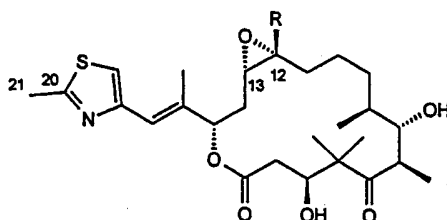
Oblast techniky

Tento vynález se týká C-21 modifikovaných epothilonů.

Tato přihláška nárokuje prioritu z německých přihlášek DE 199 07 588.3, datum podání 22. února 1999 a DE 199 30 111.5, datum podání 1. července 1999, které se zde jako celek zahrnují formou odkazu.

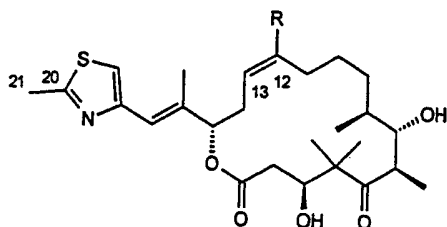
Dosavadní stav techniky

Epothilony jsou makrocyclické laktony s použitelnými antifungálními a cytotoxickými vlastnostmi. Jejich působení, jako tomu je v případě Taxolu^R, se zakládá na stabilizaci mikrotubulů, čímž se inhibují zejména tumory a další rychle se dělící buňky. Obvyklé epothilony nesou na uhlíku C-12 methylthiazolylový postranní řetězec, dvojnou vazbu 12,13 (C, D), 12,13-epoxidovou skupinu (A, B) a proton (A, C) nebo methylovou skupinu (B, D), viz například Review Angew. Chem., 110, 89-92 a 2120-2153 (1998) a Heterocycles, 48, 2485-2488 (1998).



epothilon A, R = H

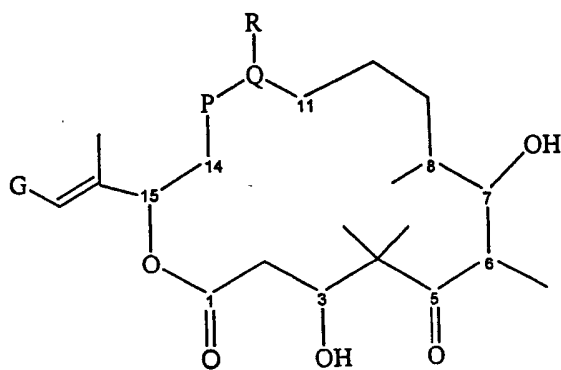
B, R = Me



epothilone C, R = H
D, R = Me

Podstata vynálezu

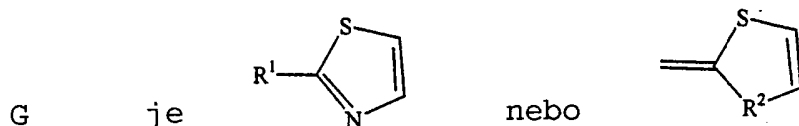
Tento vynález se týká sloučeniny obecného vzorce I



(I)

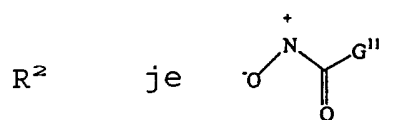
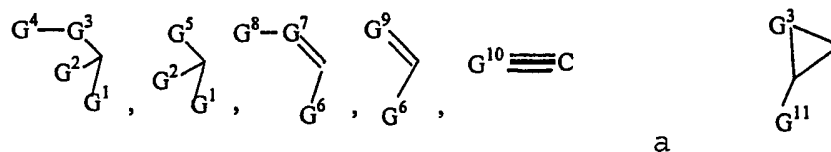
ve kterém

P-Q je dvojice atomů uhlíku spojených dvojnou vazbou nebo epoxidová skupina,



R se volí z případů atom vodíku, alkylová skupina a substituovaná alkylová skupina,

R₁ se volí z případů



G¹ se zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupina, alkylová skupina a substituovaná alkylová skupina,

G² se zvolí z případů atom vodíku, alkylová skupina a substituovaná alkylová skupina,

G³ se zvolí z případů atom kyslíku, atom síry a skupina NZ¹,

G⁴ se zvolí z případů atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina OZ², NZ²Z³, Z²CO, Z⁴SO₂ a případně substituovaná glykosylová sku-

pina,

- G^5 se zvolí z případů atom halogenu, skupina N_3 , NCS, SH, CN, NC, $N(Z^1)_3^+$ a heteroarylová skupina,
- G^6 se zvolí z případů atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina CF_3 , OZ^5 , SZ^5 a NZ^5Z^6 ,
- G^7 se zvolí z případů CZ^7 a atom dusíku,
- G^8 se zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina OZ^{10} , SZ^{10} , $NZ^{10}Z^{11}$,
- G^9 se zvolí z případů atom kyslíku, atom síry, skupina -NH-NH- a -N=N-,
- G^{10} se zvolí z případů atom dusíku a skupina CZ^{12} ,
- G^{11} se zvolí z případů aminoskupina, substituovaná aminoskupina, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina a substituovaná arylová skupina,
- Z^1 , Z^6 , Z^9 a Z^{11} se navzájem nezávisle zvolí z případů atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina a substituovaná acylová skupina,
- Z^2 se zvolí z případů atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina a heterocyklická skupina,

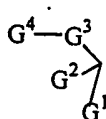
Z^3 , Z^5 , Z^8 a Z^{10} se navzájem nezávisle zvolí z případů atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina, substituovaná acylová skupina, arylová skupina a substituovaná arylová skupina,

Z^4 se zvolí z případů alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina a heterocyklická skupina,

Z^7 se zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, skupina OZ^8 , SZ^8 a NZ^8Z^9 a

Z^{12} se zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina a substituovaná arylová skupina

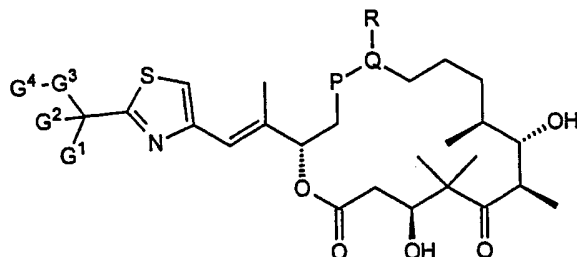
s podmínkou, že když R^1 je



G^1 , G^2 , G^3 nemohou mít současně následující významy:

G^1 a $G^2 = H$, $G^3 = O$ a $G^4 = H$ nebo $Z^2C=O$, kde $Z^2 =$ alkylová skupina.

Dále se tento vynález týká sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia)

ve kterém

P-Q jsou dva atomy uhlíku spojené dvojnou vazbou nebo epoxidová skupina,

R je atom vodíku nebo methylová skupina,

G¹ je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina nebo atom halogenu,

G² je atom vodíku, alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina,

G³ je atom kyslíku, atom síry nebo skupina NZ¹,

Z¹ je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina nebo substituovaná acylová skupina a G⁴ je atom vodíku, alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina, skupina OZ², NZ²Z³, Z²C=O, Z²SO₄ nebo případně substituovaná glykosylová skupina, kde

08.10.01

Z^2 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina nebo heterocyklická skupina,

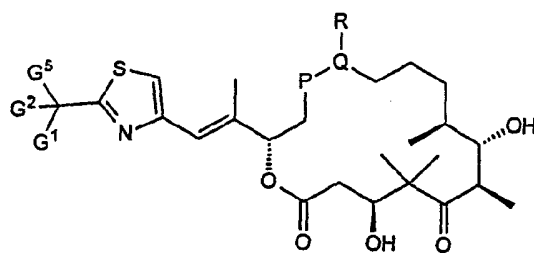
Z^3 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina nebo substituovaná acylová skupina a

Z^4 je alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina nebo heterocyklická skupina,

s podmínkou, že G^1 , G^2 , G^3 a G^4 nemohou mít současně následující významy: G^1 a G^2 = atom vodíku, G^3 = atom kyslíku a G^4 = atom vodíku nebo $Z^2C=O$, kde Z^2 = alkylová skupina.

Dále se tento vynález týká sloučeniny obecného vzorce

Ib



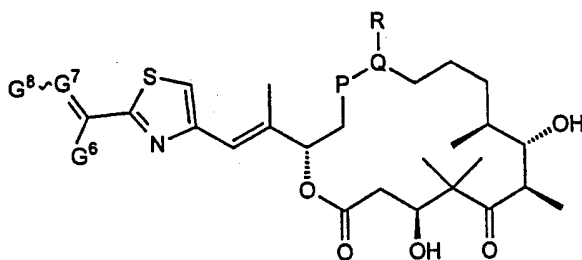
(Ib)

ve kterém

- P-Q jsou 2 atomy uhlíku spojené dvojnou vazbou nebo epoxidová skupina,
- R je atom vodíku nebo methylová skupina,
- G¹ je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina nebo atom halogenu,
- G² je atom vodíku, alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina a
- G⁵ je atom halogenu, skupina N₃, skupina NCS, skupina SH, skupina CN, skupina NC nebo heterocyklická skupina.

Dále se tento vynález týká sloučeniny obecného vzorce

IIa



(IIa)

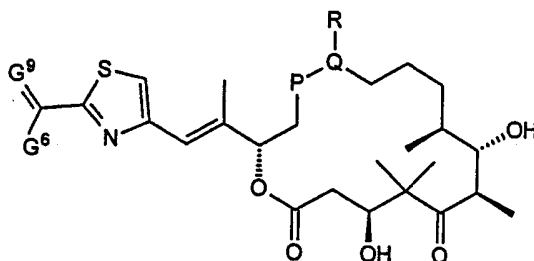
ve kterém

- P-Q je dvojice atomů uhlíku spojených dvojnou vazbou nebo epoxidová skupina,
- R je atom vodíku nebo methylová skupina,
- G^6 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina nebo skupina CF_3 , OZ^5 , SZ^5 nebo NZ^5Z^6 , ve kterých
- Z^5 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina nebo substituovaná acylová skupina a
- Z^6 je atom vodíku, alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina,
- G^7 je skupina CZ^7 nebo atom vodíku, kde
- Z^7 je atom vodíku nebo atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina nebo substituovaná arylová skupina nebo skupina OZ^8 , SZ^8 nebo NZ^8Z^9 , ve které Z^8 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina nebo substituovaná acylová skupina a
- Z^9 je atom vodíku nebo alkylová skupina a G^8 je atom vodíku nebo atom halogenu, alkylová skupina nebo skupina OZ^{10} , SZ^{10} nebo $NZ^{10}Z^{11}$, ve kterých
- Z^{10} je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina, substituovaná acylová skupina, arylová skupina nebo substituovaná arylová skupina a

Z^{11} je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina nebo substituovaná acylová skupina.

Dále se tento vynález týká sloučeniny obecného vzorce

IIb



(IIb)

ve kterém

P-Q je dvojice atomů uhlíku spojených dvojnou vazbou nebo expoxidová skupina,

R je atom vodíku nebo methylová skupina,

G^6 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina nebo skupina CF_3 , OZ^5 , SZ^5 nebo NZ^5Z^6 , ve kterých

Z^5 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina nebo substituovaná acy-

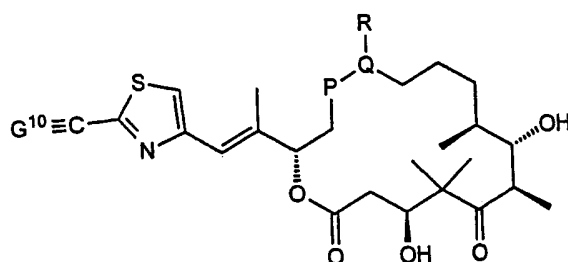
lová skupina a

Z^6 je atom vodíku, alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina a

G^9 je atom kyslíku nebo atom síry nebo skupina $-N=N-$.

Dále se tento vynález týká sloučeniny obecného vzorce

III



(III)

ve kterém

P-Q je dvojice atomů uhlíku spojená dvojnou vazbou nebo expoxidová skupina,

R je atom vodíku nebo methylová skupina,

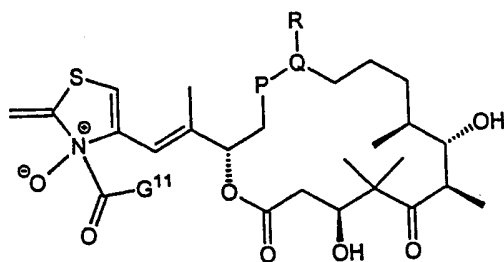
G^{10} je atom dusíku nebo skupina CZ^{12} , ve které

Z^{12} je atom vodíku nebo atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina nebo

substituovaná arylová skupina.

Dále se tento vynález týká sloučeniny obecného vzorce

IV



(IV)

ve kterém

P-Q je dvojice atomů uhlíku spojených dvojnou vazbou nebo expoxidová skupina,

R je atom vodíku nebo methylová skupina a

G¹¹ je aminoskupina, substituovaná aminoskupina, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina nebo substituovaná arylová skupina.

Dále se tento vynález týká antifungálního prostředku obsahujícího látku nebo skládajícího se z látky podle tohoto vynálezu navíc k případně použitému nosiči, zředovacímu prostředku či aditivu.

Dále se tento vynález týká terapeutického prostředku pro léčení nádorových onemocnění a poruch růstu, který obsahuje sloučeninu nebo se skládá ze sloučeniny podle tohoto vynálezu navíc k případně použitému nosiči, zředovacímu prostředku či aditivu.

Následuje podrobný popis vynálezu.

Definice

Níže se vysvětlují definice různých pojmů použitých pro popis tohoto vynálezu. Tyto definice platí pro tyto pojmy a užívají se v celém popisu, pokud není jiné omezení ve specifických případech, buď jednotlivě nebo pro část označení větší skupiny.

Pojem "farmaceuticky účinný prostředek" nebo "farmaceuticky účinný epothilon" se týká epothilonu, který je farmakologicky účinný při léčení rakoviny nebo jiných onemocnění, která se zde popisují.

Pojem "alkylová skupina" se týká případně substituovaných uhlovodíkových skupin s přímým či rozvětveným řetězcem o 1 až 20 atomech uhlíku, přednostně o 1 až 7 atomech uhlíku. Pojem "nižší alkylová skupina" se týká případně substituovaných alkylových skupin o 1 až 4 atomech uhlíku.

Pojem "substituovaná alkylová skupina" se týká alkylové skupiny substituované například jedním až čtyřmi substituenty, jako je atom halogenu, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, hydroxylová skupina, alkoxyskupina, cykloalkyloxyskupina, heterocyklooxyskupina, oxoskupina, alkanoylová skupina, aryloxyskupina, alkanoyloxyskupina, ami-

noskupina, alkylaminoskupina, arylaminoskupina, aralkylaminoskupina, cykloalkylaminoskupina, heterocykloaminoskupina, disubstituované aminy, ve kterých se 2 aminosubstituenty volí z případů alkylová skupina, arylová skupina nebo aralkylová skupina, alkanoylaminoskupina, aroylaminoskupina, aralkanoylaminoskupina, aubstituovaná alkanoylaminoskupina, substituovaná arylaminoskupina, substituovaná aralkanoylaminoskupina, thiolová skupina, alkylthioskupina, arylthioskupina, aralkylthioskupina, cykloalkylthioskupina, heterocyklothioskupina, alkylthionoskupina, arylthionoskupina, aralkylthionoskupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, aralkylsulfonylová skupina, sulfonamidoskupina (například SO_2NH_2), substituovaná sulfonamidoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, karbamylová skupina (například skupina CONH_2), substituovaná karbamylová skupina (například CONH -alkylová skupina, CONH -arylová skupina, CONH -aralkylová skupina nebo případy, kde se dva substituenty na atomu dusíku zvolí z případů alkylová skupina, arylová skupina nebo aralkylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, guanidinoskupina a heterocyklické skupiny, jako indolylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina, thiazolylová skupina, pyrrolidinylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina a podobně. Pokud se výše poznamenává, že je substituent dále substituovaný, bude substituovaný atomem halogenu, alkylovou skupinou, alkoxy skupinou, arylovou skupinou nebo aralkylovou skupinou.

Pojem "acylová skupina" se týká skupiny odvozené obvykle od kyseliny odstraněním hydroxylové skupiny. Příklady zahrnují acetylovou skupinu ($\text{CH}_3\text{CO}-$), benzoylovou skupinu ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$) a fenylsulfonylovou skupinu ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2-$).

Pojem "substituovaná acylová skupina" se týká substituované acylové skupiny, která se obvykle odvozuje od kyseliny odstraněním hydroxylové skupiny a která je substituovaná například alkylovou skupinou, substituovanou alkylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou, substituovanou cykloalkylovou skupinou, arylovou skupinou, substituovanou arylovou skupinou, aralkylovou skupinou, substituovanou aralkylovou skupinou nebo heterocyklickou skupinou.

Pojem "kruhový systém" se týká případně substituovaného kruhového systému obsahujícího jeden až tři kruhy a alespoň jednu dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku alespoň v jednom kruhu. Příklady kruhových systémů zahrnují, avšak bez omezení, arylový nebo částečně či plně nenasycený heterocyklický kruhový systém, který může být případně substituovaný.

Pojem "arylová skupina" se týká monocyklických či bicyklických aromatických uhlovodíkových skupin majících v kruhové části 6 až 12 atomů uhlíku, jako je fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina a difenylová skupina, z nichž každá může být případně substituovaná.

Pojem "substituovaná arylová skupina" se týká arylové skupiny substituované například jedním až čtyřmi substituenty, jako je alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, atom halogenu, trifluormethoxyskupina, trifluormethylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxyskupina, cykloalkyloxy skupina, heterocyklooxyskupina, alkanoylová skupina, alkanoyloxyskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, aralkylaminoskupina, cykloalkylaminoskupina, heterocykloaminoskupina, dialkylaminoskupina, alkanoylaminoskupina, thiolová skupina, alkylthioskupina, cykloalkylthioskupina, heterocyklothiosku-

pina, ureidoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, karboxyalkylová skupina, karbamylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylthionoskupina, arylthionoskupina, alkylsulfonylová skupina, sulfonamidoskupina, aryloxy skupina a podobně. Substituent může být dále substituovaný atomem halogenu, hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinou, alkokyskupinou, arylovou skupinou, substituovanou arylovou skupinou, substituovanou alkylovou skupinou nebo aralkylovou skupinou.

Pojem "aralkylová skupina" se týká arylové skupiny připojené přímo prostřednictvím alkylové skupiny, jako je benzylová skupina.

Pojem "substituovaný alken" nebo "substituovaná alkenylová skupina" se týká zbytku majícího dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku, která může být částí kruhového systému a ve které alespoň jeden substituent je nižší alkylová skupina nebo substituovaná nižší alkylová skupina. Ostatní substituenty jsou podle definice pro substituovanou alkylovou skupinu.

Pojem "cykloalkylová skupina" se týká případně substituovaného nasyceného cyklického uhlovodíkového kruhového systému přednostně o 1 až 3 kruzích a 3 až 7 atomech uhlíku na kruh, který může být dále kondenzovaný s nenasyceným C_3-C_7 karbocyklickým kruhem. Příklady skupin zahrnují cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cykloheptylovou skupinu, cyklooktylovou skupinu, cyklodecylovou skupinu, cyklododecylovou skupinu a adamantylovou skupinu. Příklady substituentů zahrnují jednu či více alkylových skupin, jak se popisují výše, nebo jednu či více výše popsaných skupin pro

substituenty alkylové skupiny.

Pojmy "heterocyklická sloučenina", "heterocyklický" a "heterocyklo" se vztahují k případně substituované, částečně nasycené nebo plně nasycené aromatické či nearomatické cyklické skupině, která je například 4- až 7-členným monocyklickým, 7- až 11-členným bicyklickým nebo 10- až 15-členným tricyklickým kruhovým systémem, ve kterém je alespoň jeden heteroatom v alespoň jednom kruhu obsahujícím atomy uhlíku. Každý kruh heterocyklické skupiny obsahující některý heteroatom může mít jeden, dva nebo tři heteroatomy zvolené z případů atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, kde heteroatomy dusíku a síry mohou být též případně oxidované a atomy dusíku mohou být též případně v kvarterní formě. Heterocyklická sloučenina může být připojená ke kterémukoliv heteroatomu nebo atomu uhlíku.

Příklady monocyklických heterocyklických skupin zahrnují pyrrolidinylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, indolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, oxetanylovou skupinu, pyrazolinylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, imidazolidinylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, oxazolidinylovou skupinu, isoxazolinylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, thiadiazolylovou skupinu, thiazolidinylovou skupinu, isothiazolylovou skupinu, isothiazolidinylovou skupinu, furylovou skupinu, tetrahydrofurylovou skupinu, thienylovou skupinu, oxadiazolylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, 2-oxopiperazinylovou skupinu, 2-oxopiperidinylovou skupinu, 2-oxopyrrolidinylovou skupinu, 2-oxazepinylovou skupinu, azepinylovou skupinu, 4-piperidonylovou skupinu, pyridylovou skupinu, N-oxo-pyridylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu,

nu, tetrahydropyranylovou skupinu, tetrahydrothiopyranylovou skupinu, tetrahydrothiopyranylsulfonovou skupinu, morpholinovou skupinu, thiomorpholinovou skupinu, thiomorpholinylsulfoxidovou skupinu, thiomorpholinylsulfonovou skupinu, 1,3-dioxolanovou skupinu, tetrahydro-1,1-dioxothiénylovou skupinu, dioxanylovou skupinu, isothiazolidinovou skupinu, thietanylovou skupinu, thiranylovou skupinu, triazinylovou skupinu a triazolylovou skupinu a podobně.

Příklady bicyklických heterocyklických skupin zahrnují benzothiazolylovou skupinu, benzoxazolylovou skupinu, benzothiénylovou skupinu, chinuklidinovou skupinu, chinolylovou skupinu, skupinu chinolinyl-N-oxidu, tetrahydroisochinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu, benzopyranylovou skupinu, indolisinylovou skupinu, benzofurylovou skupinu, chromonylovou skupinu, kumarinylovou skupinu, cinnolinylovou skupinu, chinoxalinylovou skupinu, indazolylovou skupinu, pyrrolipyridylovou skupinu, furopyridinylovou skupinu (jako je furo[2,3-c]pyridylová skupina, furo[3,1-b]pyridylová skupina, nebo furo[2,3-b]pyridylová skupina), dihydroisoindolylovou skupinu, dihydrochinazolinovou skupinu (jako je 3,4-dihydro-4-oxo-chinazolinová skupina), benzisothiazolylovou skupinu, benzisoxazolylovou skupinu, benzodiazinylovou skupinu, benzofurazanylovou skupinu, benzothiopyranylovou skupinu, benzotriazolylovou skupinu, benzpyrazolylovou skupinu, dihydrobenzofurylovou skupinu, dihydrobenzothiénylovou skupinu, dihydrobenzothiopyranylovou skupinu, dihydrobenzothiopyranylsulfonovou skupinu, dihydrobenzopyranylovou skupinu, indolinylovou skupinu, isochromanylovou skupinu, isoindolinylovou skupinu, naftyridinylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, piperonylovou skupinu, purinylovou skupinu, pyridopyridylovou skupinu, chinazolinovou skupinu, tetrahydrochinoliny-

lovou skupinu, thienofurylovou skupinu, thienopyridylovou skupinu, thienothienylovou skupinu a podobně.

Příklady substituentů pro pojmy "heterocyklická sloučenina", "heterocyklický" nebo "heterocyklo" zahrnují jednu či více alkylových nebo substituovaných alkylových skupin, jak se popisují výše, nebo jednu či více skupin popisovaných výše, jako jsou alkylové skupiny nebo substituované alkylové substituenty. Tyto pojmy též zahrnují menší heterocyklické útvary, jako jsou epoxidy a aziridiny.

Pojem "alkanoylová skupina" se týká $-C(O)-$ alkylové skupiny.

Pojem "substituovaná alkanoylová skupina" se týká skupiny $-C(O)-($ substituovaná alkylová) skupina.

Pojem "aroylová skupina" se týká $-C(O)-($ arylové) skupiny.

Pojem "substituovaná aroylová skupina" se týká skupiny $-C(O)-($ substituovaná aryllová) skupina.

Pojem "trialkylsilylová skupina" se týká skupiny $-Si(alkyl)_3$.

Pojem "aryl-dialkylsilylová skupina" se týká skupiny $-Si(alkyl)_2(aryl)$.

Pojem "diaryl-alkylsilylová skupina" se týká skupiny $-Si(aryl)_2(alkyl)$.

Pojem "heteroatomy" zahrnuje atom kyslíku, síry a

dusíku.

Pojem "halogen" nebo "halo" se týká fluoru, chloru, bromu a jodu.

Sloučeniny obecného vzorce I až IV mohou vytvářet soli s alkalickými kovy, jako je sodík, draslík a lithium, s kovy alkalických zemin, jako je vápník a hořčík, s organickými bázemi, jako je dicyklohexylamin a tributylamin, s pyridinem a s aminokyselinami, jako je arginin, lysin a podobně. Tyto soli lze obdržet například výměnou protonů karboxylové kyseliny, pokud tyto sloučeniny obsahují karboxylovou kyselinu ze sloučenin obecného vzorce I až IV s požadovaným iontem v prostředích, ve kterých se sůl sráží, nebo ve vodném prostředí s následným odpařením. Ostatní soli lze vytvářet způsoby známými tomu, kdo má zkušenost v oboru.

Sloučeniny obecného vzorce I až IV tvoří soli s řadou organických a anorganických kyselin. Tyto soli zahrnují soli vytvořené s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou hydroxyethansulfonovou, kyselinou sírovou, kyselinou octovou, kyselinou trifluoroctovou, kyselinou maleinovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou toluensulfonovou a řadou dalších (například nitráty fosfáty, boráty, tartaráty, citráty, sukcináty, benzoáty, askorbaty, salicylaty a podobně). Tyto soli se tvoří reakcí sloučeniny obecného vzorce I až IV s ekvivalentním množstvím kyseliny v médiu, ve kterém se sůl sráží, nebo ve vodném prostředí s následným odpařením.

Navíc lze vytvářet zwitteriony ("vnitřní soli") a ty lze zahrnout pod pojem soli v tom smyslu, ve kterém se zde používá.

Lékové prekurzory a solváty sloučenin obecného vzorce I až IV jsou rovněž předmětem těchto úvah. Pojem prekurzor léku, jak se zde používá, označuje sloučeninu, která po podání subjektu podléhá chemické přeměně metabolickými či chemickými ději s obdržením sloučeniny obecného vzorce I až IV nebo její soli a/nebo jejího solvátu. Například sloučeniny obecného vzorce I až IV mohou vytvářet karboxylatový estero-
vý zbytek. Karboxylatové estery se vhodným způsobem vytvářejí esterifikací kterýchkoliv funkčních skupin karboxylových kyselin přítomných na popsané kruhové struktuře (struktu-
rách). Solváty sloučenin obecného vzorce I až IV jsou před-
nostně hydráty.

V oboru jsou dobře známé prekurzory léků. Ohledně příkladů takových derivátů pro podávání prekurzorů viz

- a) Design of Products, H. Bundgaard (redakce), Elsevier (1985),
- b) Methods in Enzymology, K. Widder a kol. (redakce), Academic Press, díl 42, 309-396 (1985),
- c) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen a H. Bundgaard (redakce), Kapitola 5, "Design and Application of Prodrugs", 113-191 (1991),
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992),
- e) H. Bundgaard, J. of Pharm. Sciences, 77, 285 (1988) a
- f) N. Kakeya a kol., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984).

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou existovat jako četné optické isomery, geometrické isomery a stereoisomery. Tyto sloučeniny se zde znázorňují pro jednu optickou orientaci, avšak tento vynález zahrnuje veškeré isomery a jejich směsi.

Použití a použitelnost

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou prostředky stabilizující mikrotubuly. Jsou proto použitelné při léčení řady karcinomů a dalších proliferativních onemocnění včetně, avšak bez omezení, následujících:

- karcinom včetně karcinomu močového měchýře, prsu, kolonu, ledvin, jater, plic, vaječníků, slinivky břišní, žaludku, děložního hrdla, štítné žlázy a kůže včetně skvamozně buněčného karcinomu,
- hemopoetické tumory lymfoidní řady včetně leukémie, akutní lymfocytární leukémie, akutní lymfoblastické leukémie, B-buněčného lymfomu, T-buněčného lymfomu, Hodgkinova lymfomu, ne Hodgkinského lymfomu, vláknitobuněčného lymfomu a Burkettova lymfomu.
- hemopoetické tumory myeloidní řady včetně akutních a chronických leukemií a promyelocytické leukémie,
- tumory mesenchymálního původu včetně fibrosarkomu a rhabdomyosarkomu,
- další tumory včetně melanomu, seminomu, teratokarcinomu, neuroblastomu a gliomu,

- tumory centrální a periferní nervové soustavy včetně astrocytomu, neuroblastomu, gliomu a schwanomů,
- tumory mesenchymálního původu včetně fibrosarkomu, rhabdomyosarkomu a osteosarkomu a
- další tumory včetně melanomu, xenoderma pigmentosum, keratoakanthomu, seminomu, thyroideálního folikulárního carcinomu a teratokarcinomu.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu budou též inhibovat angiogenesi a tím ovlivňovat růst tumorů a poskytovat léčení tumorů a poruch souvisejících s tumory. Tyto antiangiogenní vlastnosti sloučenin obecného vzorce I až IV jsou též použitelné při léčení dalších stavů citlivých na antiangiogenní prostředky včetně, avšak bez omezení, určitých forem slepoty týkajících se retinální vaskularizace, arthritidy, zejména zánětlivé arthritidy, mnohočetné sklerosy, restenozy a psoriasy.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu vyvolávají či inhibují apoptosu, fyziologický proces zániku buněk kritický pro normální vývoj a homeostázu. Pozměnění apoptických dějů přispívá k patogenesi řady lidských onemocnění. Sloučeniny obecného vzorce I až IV jako modulátory apoptosy jsou použitelné při léčení řady lidských onemocnění s odchylkami při apoptose včetně, avšak bez omezení, karcinomu a prekanceróz, poškození, chorob vztahujících se k imunitní odpovědi, virových infekcí, degenerativních onemocnění muskuloskeletálního systému a onemocnění ledvin.

Bez úmyslu vázat se na jakýkoliv mechanismus či mor-

fologii lze uvažovat, že se sloučeniny podle tohoto vynálezu též mohou použít pro léčení jiných stavů, než je rakovina či jiné proliferativní choroby. Tyto stavy zahrnují, avšak bez omezení, virové infekce, jako jsou infekce způsobené herpes virem, poxvirem, Epsteinovým-Barrovým virem, Sindbisovým virem a adenovirem, autoimunitní choroby, jako je systémový lupus erythematosus, imunitně zprostředkovaná glomerulonefritida, revmatická artritida, psoriáza, zánětlivé střevní onemocnění a autoimunitní diabetes mellitus, neurodegenerativní poruchy, jako je Alzheimerova choroba, demence související s AIDS, Parkinsonova choroba, amyotropní laterální sklerosa, retinitis pigmentosa, spinální svalová atrofie a degenerace mozečku, AIDS, myelodysplastické syndromy, aplastickou anemii, ischemická poškození související s infarktem myokardu, mrtvici a reperfusní poškození, restenozu, arytmií, aterosklerozu, onemocnění jater související s toxiny či alkoholem, hematologické choroby, jako je chronická anémie a aplastická anémie, degenerativní onemocnění svalové kosterního systému, jako je osteoporosa a artritida, rinosinusitidu citlivou na aspirin, cystickou fibrosu, mnohočetnou sklerozu, onemocnění ledvin a bolest při rakovině.

Tento vynález tedy poskytuje způsob léčení subjektu, přednostně savců a zejména lidí, kteří potřebují toto léčení vzhledem ke kterémukoliv výše popsanému stavu, zejména nádoru či dalšímu proliferativnímu onemocnění, který zahrnuje krok podávání subjektu, který toto léčení potřebuje, alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I až IV v účinném množství. Další terapeutické prostředky, jako jsou ty, které se popisují níže, lze použít při tomto způsobu spolu se sloučeninami podle tohoto vynálezu. Ve způsobu provedení tohoto vynálezu se může podávat další terapeutický prostředek (prostředky) před podáváním současně s podáváním nebo po podávání

sloučeniny (sloučenin) podle tohoto vynálezu.

Účinné množství sloučeniny podle tohoto vynálezu může stanovit ten, kdo má běžnou zkušenost v oboru, a toto množství zahrnuje například dávková množství pro člověka od zhruba 0,05 do 200 mg/kg/d, která se mohou podávat v jedné dávce nebo ve formě jednotlivých dávek, jako například od 1x do 4x denně. Přednostně se sloučeniny podávají v dávce nižší než 100 mg/kg/d, v jednotlivé dávce nebo ve dvou až čtyřech dílčích dávkách. Je třeba si uvědomit, že specifická hladina dávky a frekvence dávkování pro jakýkoliv konkrétní subjekt se může měnit a bude záviset na řadě faktorů včetně aktivity použité specifické látky, metabolické stability a trvání působení této sloučeniny, druhu, stáří, tělesné hmotnosti, celkovém zdravotním stavu, pohlaví a dietě subjektu, režimu a času podávání, rychlosti vylučování, kombinace léků a závažnosti konkrétního stavu. Preferované subjekty pro léčení zahrnují zvířata, nejlépe druhy savců, jako jsou lidé a domácí zvířata, jako jsou psi, kočky a podobně, trpící výše popsanými poruchami.

Tento vynález též poskytuje farmaceutický prostředek obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I až IV schopnou léčení rakoviny či další proliferativní choroby v množství účinném k tomuto účelu a farmaceuticky přijatelné vehikulum či zředovací prostředek. Přípravky podle tohoto vynálezu mohou obsahovat další terapeutické prostředky, jak se popisuje níže a mohou se formulovat například použitím konvenčních tuhých či kapalných pomocných látek či zředovacích prostředků stejně tak jako farmaceutických aditiv typu vhodného pro režim požadovaného podávání (například pomocné látky, pojiva, konzervační prostředky, stabilizační prostředky, příchutě a podobně) způsoby, které jsou dobře známy

v oboru farmaceutické přípravy nebo které se požadují v rámci přijaté farmaceutické praxe.

Sloučeniny obecných vzorců I až IV lze podávat jakýmkoliv vhodnými prostředky, například perorálně, jako je tomu ve formě tablet, tobolek, granulí či prášků, sublingválně, bukálně, parenterálně, jako je tomu subkutánními, intravenozními, intramuskulárními či intrasternálními injekcemi či infuzemi (například ve formě sterilních injekčních vodných či nevodných roztoků nebo suspenzí), nasálně, jako je tomu při inhalačním spreji, lokálně, například ve formě krému nebo masti nebo rektálně, například ve formě čípků, v dávkových jednotkách prostředků obsahujících netoxická farmaceuticky přijatelná vehikula či zředovací prostředky. Tyto sloučeniny se mohou například podávat ve formě vhodné pro okamžité uvolňování nebo prodloužené uvolňování. Okamžité či prodloužené uvolňování lze dosáhnout použitím vhodných farmaceutických prostředků obsahujících tuto sloučeninu nebo, zejména v případě prodlouženého uvolňování, použitím zařízení, jako jsou subkutánní implantáty nebo osmotická čerpadla. Tyto sloučeniny lze též podávat liposomálně. Například lze účinnou složku použít v přípravku, jako je tableta, tobolka, roztok nebo suspenze obsahující zhruba 5 až zhruba 500 mg/jednotkovou dávku sloučeniny či směsi sloučenin obecného vzorce I a II nebo v lokální formě (0,01 až 5 hmotnostních % sloučeniny obecného vzorce I a II pro jedno až pět podání denně). Mohou se připravovat konvenčním způsobem s fyziologicky přijatelným vehikulem či nosnou látkou, pomocnou látkou, pojivem, konzervačním prostředkem, stabilizačním prostředkem, příchutí nebo s nosičem pro místní podávání. Sloučeniny obecných vzorců I až IV lze též připravovat v prostředcích, jako jsou sterilní roztoky či suspenze pro parenterální podávání. Zhruba 0,1 až 500 mg sloučeniny obec-

ného vzorce I až IV lze připravovat ve fyziologicky přijatelném vehikulu, nosiči, pomocné látce, pojivu, konzervačním prostředku, stabilizačním prostředku, atd. v jednotkové dávkové formě, jak vyžaduje přijatá farmaceutická praxe. Množství účinné látky v těchto prostředcích či přípravcích je přednostně takové, aby se obdrželo vhodné dávkování v daném rozmezí.

Příklady přípravku pro perorální podávání zahrnují suspenze, které mohou obsahovat například mikrokrytalickou celulosu pro zvětšení objemu, kyselinu alginovou nebo alginat sodný jako suspenzační prostředek, methylcelulosu jako prostředek pro zvýšení viskozity a sladidla či příchutě známé v oboru a tablety s okamžitým uvolňováním mohou obsahovat například mikrokrytalickou celulosu, dikalciumfosfat, škrob, stearat hořečnatý a/nebo laktosu a/nebo další pomocné látky, pojiva, nastavovací prostředky, prostředky urychlující rozpad, zředovací prostředky a maziva, jako jsou ty, které jsou známé v oboru. Lité tablety, lisované tablety nebo tablety získané mrazovým sušením jsou příklady forem, které lze použít. Příklady prostředků zahrnují ty, které se připravují ze sloučeniny (sloučenin) podle tohoto vynálezu se zředovacími prostředky, které se rychle rozpouštějí, jako je manitol, laktosa, sacharosa a/nebo cyklodextriny. V těchto přípravcích se též mohou používat vysokomolekulární pomocné látky, jako jsou celulosy (avicel) nebo polyethylenglykoly (PEG). Takové přípravky mohou též zahrnovat pomocné látky napomáhající adhezi ke sliznici, jako je hydroxypropylcelulosa (HPC), hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC), sodná sůl karboxymethylcelulosity (SCMC), kopolymer anhydridu kyseliny maleinové (například Gantrez) a prostředky pro řízení uvolňování, jako je polyakrylový kopolymer (například Carbopol 934). Maziva, leštící prostředky, příchutě, barviva a stabi-

lizátory lze též přidávat pro usnadnění přípravy a použití.

Příklady přípravků pro nosní aerosolové či inhalační podávání zahrnují roztoky ve fyziologickém roztoku, které mohou například obsahovat benzylalkohol nebo jiné vhodné konzervační prostředky, prostředky podporující absorpci pro zvýšení biologické dostupnosti a/nebo další solubilizační či dispergační prostředky, jako jsou ty, které jsou známy v oboru.

Příklady přípravku pro parenterální podávání zahrnují injekční roztoky či suspenze, které mohou například obsahovat netoxické parenterálně přijatelné zředovací prostředky či rozpouštědla, jako je kremofor, manitol, 1,3-butandiol, Ringerův roztok, isotonický roztok chloridu sodného či jiné dispergační či smáčecí a suspenzační prostředky včetně syntetických mono- nebo diglyceridů a mastných kyselin, včetně kyseliny olejové.

Příklady přípravků pro rektální podávání zahrnují čípky, které mohou například obsahovat vhodnou nedráždivou pomocnou látku, jako je kakaové máslo, syntetické estery glycerolu nebo polyethylenglykoly, které jsou tuhé při běžné teplotě avšak zkapalňují anebo se rozpouštějí v rektální dutině s uvolňováním léku. Příklady přípravku pro lokální podávání zahrnují nosič pro lokální podávání, jako je Plastibase (minerální olej gelatinizovaný s polyethylenem). Například lze sloučeniny podle tohoto vynálezu podávat lokálně pro léčení plátů spojených s psoriásou a v tomto případě se může připravovat jako krém nebo mast.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze podávat buď samotné nebo v kombinaci s jinými protinádorovými či cytoto-

xickými prostředky a způsoby léčby použitelné při terapii nádorů či dalších proliferativních onemocnění. Zejména použitelné jsou protirakovinové a cytotoxické lékové kombinace, ve kterých druhý zvolený lék působí jiným způsobem nebo v jiné fázi buněčného cyklu, například v S fázi, než tyto sloučeniny obecných vzorců I až IV, které působí ve fázi G_2 -M. Příklady skupin protinádorových a cytotoxických prostředků zahrnují, avšak bez omezení, alkylační prostředky, jako jsou yperit, alkylsulfonaty, nitrosomočoviny, ethyleniminy a triazen, antimetabolity, jako jsou antagonisté foliátů, purinové analogy a pyrimidinové analogy, antibiotika, jako jsou antracykliny, bleomycin, mitomycin, daktinomycin a plikamycin, enzymy, jako je L-asparaginasa, inhibitory farnesylprotein transferasy, hormonální prostředky, jako jsou glukokortikoidy, estrogeny/antiestrogeny, androgeny/antiandrogeny, progestiny a hormonální antagonisté uvolňování luteinizačního hormonu, oktreotidacetat, prostředky pro narušení tubulů, jako jsou ekteinascidiny nebo jejich analogy a deriváty, prostředky pro stabilizaci mikrotubulů, jako je paclitaxel (Taxol[®]), docetaxel (Taxotere[®]) a epothilony a-F nebo jejich analogy či deriváty, látky rostlinného původu, jako jsou alkaloidy vinca, epipodofylotoxiny, taxany a inhibitory transferasy, fenylprotein transferasové inhibitory a různé prostředky, jako je hydroxymočovina, prokarbazin, mitotan, hexamethylmelamin, koordinační komplexy platiny, jako je cisplatina a karboplatina a další prostředky používané jako protinádorové a cytotoxické prostředky, jako jsou modifikátory biologické odpovědi, růstové faktory, imunitní modulátory a monoklonální protilátky. Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze též použít ve spojení s terapií zářením.

Reprezentativní příklady těchto skupin protinádorových a cytotoxických prostředků zahrnují, avšak bez omezení

mechlorethaminhydrochlorid, cyklofosfamid, chlorambucil, melfalan, ifosfamid, busulfan, karmustin, lomustin, semustin, streptozocin, thiotepu, dakarbazin, methotrexat, thio-guanin, merkaptopurin, fludarabin, pentastatin, kladribin, cytarabin, fluoruracil, doxorubicinhydrochlorid, daunorubicin, idarubicin, leomycinsulfat, mitomycin C, aktinomycin D, safraciny, saframyciny, chinokarciny, diskodermolidy, vinkristin, vinblastin, vinorelbintartarat, etoposid, teniposid, paklitaxel, tamoxifen, estramustin, sodnou sůl estramustinfosfatu, flutamid, buserelin, leuprolid, pteridiny, diynesy, levamisol, aflakon, interferon, interleukiny, aldesleukin, filgrastim, sargramostin, rituximab, BCG, tretinoin, irinotekanhydrochlorid, betamethoson, gemcitabinhydrochlorid, altretamin a topotekan a kterýkoliv jejich analog či derivát.

Preferovanými látkami těchto skupin jsou, avšak bez omezení, paklitaxel, cisplatina, karboplatina, doxorubicin, karminomycin, daunorubicin, aminopterin, methotrexat, methopterin, mitomycin C, ekteinascidin 743, porfiromycin, 5-fluoruracil, 6-merkaptopurin, gemcitabin, cytosinarabinosid, podofylotoxin nebo podofylotoxinové deriváty, jako je etoposid, etoposidfosfat nebo teniposid, melfalan, vinblastin, vinkristin, leurosidin, vindesin a leurosine.

Příklady protinádorových a dalších cytotoxických prostředků zahrnují následující: epothilonové deriváty, které se popisují v německém patentu č. 4138042.8, WO 97/19086, WO 98/22461, WO 98/25929, WO 98/38192, WO 99/01124, WO 99/02224, WO 99/02514, WO 99/03848, WO 99/07692, WO 99/27890, WO 99/28324, WO 99/43653, WO 99/54330, WO 99/54318, WO 99/54319, WO 99/65913, WO 99/67252, WO 99/67253 a WO 00/00485, cyklin-dependentní ki-

nasové inhibitory popisované ve WO 99/24416 a prenylprotein transferasové inhibitory popisované ve WO 97/30992 a WO 98/54966.

Kombinace podle tohoto vynálezu lze též připravovat nebo podávat spolu s jinými terapeutickými prostředky, které se volí vzhledem k jejich konkrétní použitelnosti při léčení v souvislosti s výše popsány stavy. Například lze sloučeniny podle tohoto vynálezu připravovat s prostředky pro prevenci nevolnosti, přecitlivělosti a dráždění žaludku, jako jsou antiemetika a antihistaminika H_1 a H_2 .

Výše popsané terapeutické prostředky při použití v kombinaci se sloučeninami podle tohoto vynálezu lze použít v množstvích určených v Physicians Desk Reference (PDR) nebo jinak stanovených tím, kdo má zkušenost v oboru.

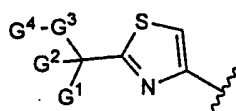
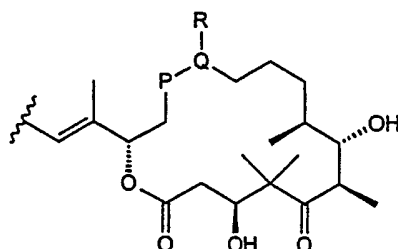
Obecné způsoby přípravy

(A) Epothilonové deriváty I až III

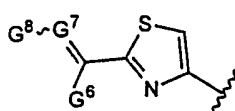
Tento vynález se zaměřuje na přípravu epothilonových derivátů Ia, Ib, IIa, IIb a III, ve kterých je methylová skupina C-21 částečně či úplně substituovaná jinými skupinami G^1 až G^{11} . R může být atom vodíku nebo methylová skupina, P-Q dvojice uhlíků spojených dvojnou vazbou nebo epoxidová skupina.

Následující obecný vzorec ukazuje epothilonové jádro včetně skupiny $-CH=$ v poloze 17 (atom uhlíku C17), zatímco obecné vzorce Ia, Ib, IIa a III se týkají sloučenin majících toto epothilonové jádro plus jeden ze substituentů ukázaných v kombinaci se symboly těchto sloučenin Ia, Ib, IIa, IIb

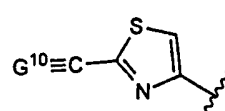
a III.



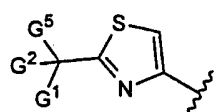
(Ia)



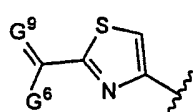
(IIa)



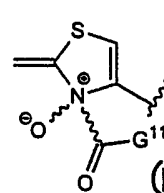
(III)



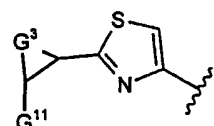
(Ib)



(IIb)



(IVa/b)



(Ic)

G^1 je atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupina, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina,

G^2 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina,

- G^3 je atom kyslíku, atom síry, skupina NZ^1 ,
- G^4 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina OZ^2 , NZ^2Z^3 , $Z^2C=O$, Z^4SO_2 , případně substituovaná glykosylová skupina,
- G^5 je atom halogenu, skupina N_3 , NCS , SH , CN , NC . $N(Z^1)_3^+$, heteroarylová skupina,
- G^6 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina CF_3 . OZ^5 , SZ^5 , NZ^5Z^6 ,
- G^7 je skupina CZ^7 , atom dusíku,
- G^8 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina OZ^{10} , SZ^{10} , $NZ^{10}Z^{11}$,
- G^9 je atom kyslíku, atom síry, skupina $-NH-NH-$, $-N=N-$,
- G^{10} je atom dusíku, skupina CZ^{12} ,
- G^{11} je aminoskupina, substituovaná aminoskupina, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina,
- Z^1 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina, substituovaná acylová skupina,
- Z^2 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová

skupina, heterocyklická skupina,

- Z^3 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina, substituovaná acylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina,
- Z^4 alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heterocyklická skupina,
- Z^5 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina, substituovaná acylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina,
- Z^6 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina, substituovaná acylová skupina,
- Z^7 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, skupina OZ^8 , skupina SZ^8 , skupina NZ^8Z^9 ,
- Z^8 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina, substituovaná acylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina,
- Z^9 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina, substituovaná acylová skupina,

- Z^{10} je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina, substituovaná acylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina,
- Z^{11} je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina, substituovaná acylová skupina,
- Z^{12} je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze připravit ze sloučenin s použitím obecných způsobů popsaných v následujících schématech 1 až 8. Veškeré substituenty se definují v těchto schématech nebo odpovídají definicím popsaným výše.

S použitím epothilonů A-C 1 s nechráněnými hydroxylovými skupinami v polohách 3,7 nebo například epothilonů chráněných TMS jako výchozích látek lze obdržet 21-hydroxyepothilony 4 z N-oxidů 2, jejichž příprava se popisuje v publikaci WO 98/38192, která se zde zahrnuje v plném znění (schéma 1). N-oxidy 2 reagují s halidy kyselin a bázemi, přednostně s halidy kyseliny p-toluensulfonové a s 2,6-lutidinem s obdržením 21-haloepothilonů 3. Deoxygenace epoxidů 4 podle známých způsobů poskytuje 21-hydroxyepothilony C a D 5.

Alternativně lze obdržet 4 a 5 biotransformací (21-hydroxylací) epothilonů A-D za pomoci například kmenů *Sorangium cellulosum*, jak se popisuje v publikaci WO

98/22461 nebo kmenu *Actinomyces* sp. 15847, jak se popisuje v publikaci PCT/US99/27954, které se zde zahrnují v plném znění formou odkazu. Epothilon 3, 4, 5 s chráněnými 3,7-hydroxylovými skupinami nebo nechráněné epothilony (schéma 1) (viz například WO 97/19086) poslouží dále pro přípravu derivátů strukturních typů I až III.

Schéma 1

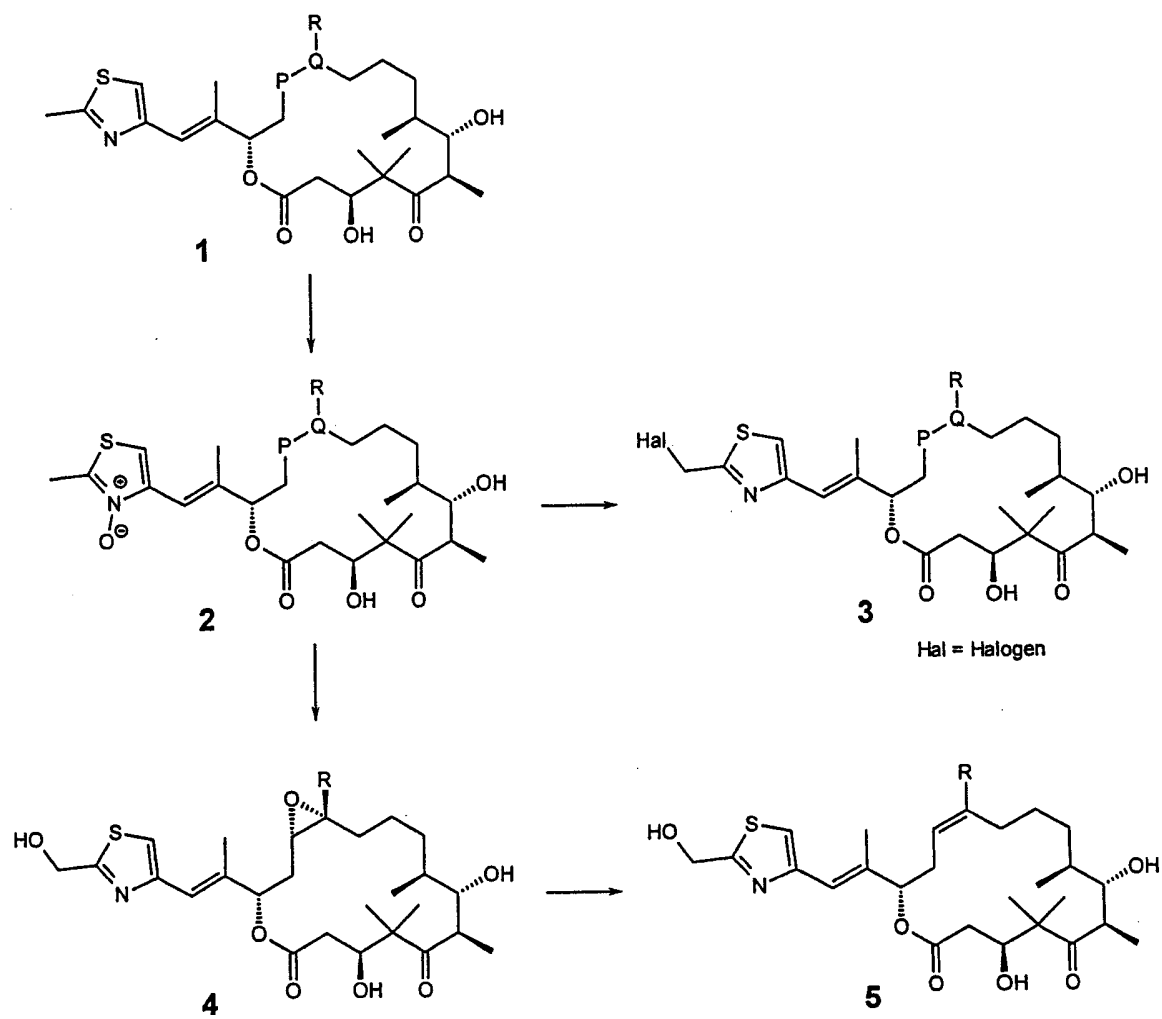
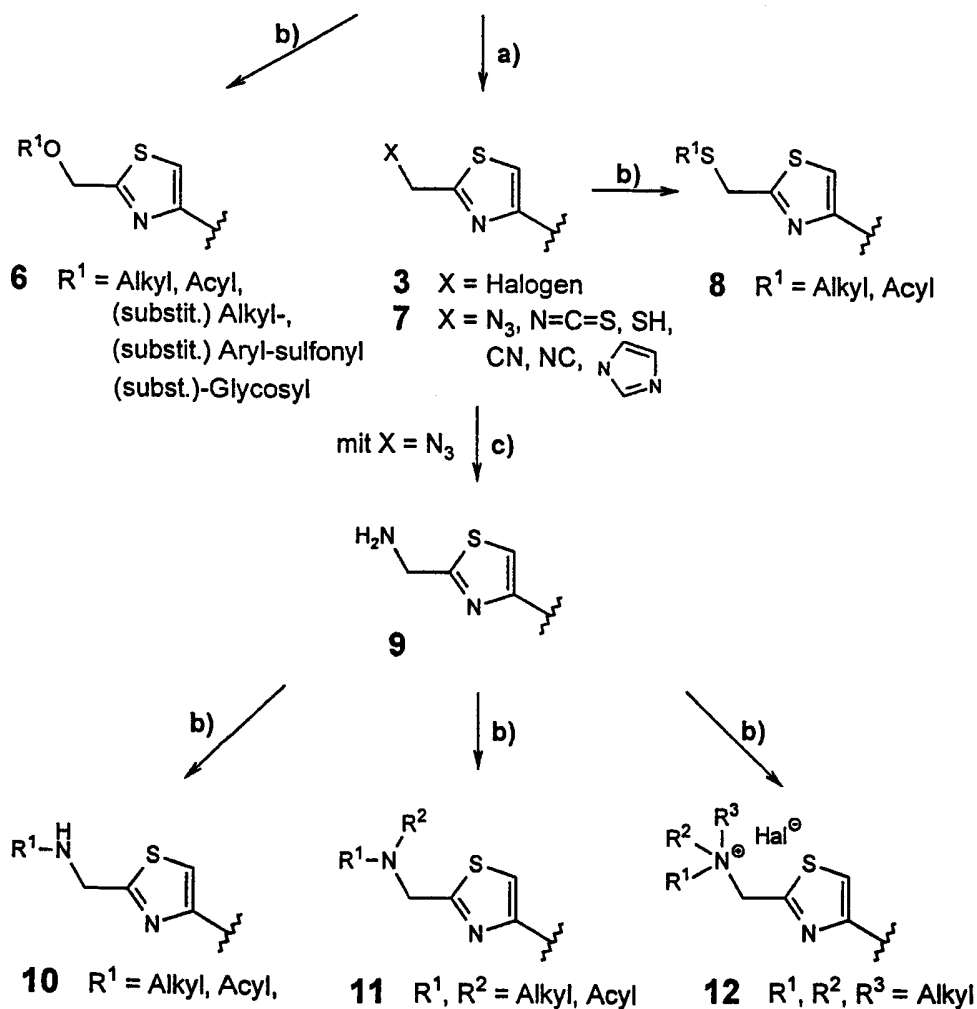
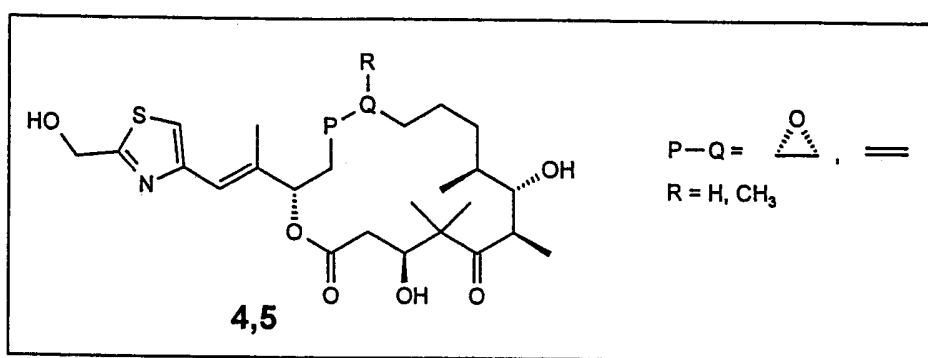


Schéma 2

Schéma 2 lze znázornit následujícím způsobem (vynechané epothilonové jádro včetně skupiny $-\text{CH}=\text{}$ v poloze 17 znamená, že tato část molekuly se neúčastní znázorněných reakcí).



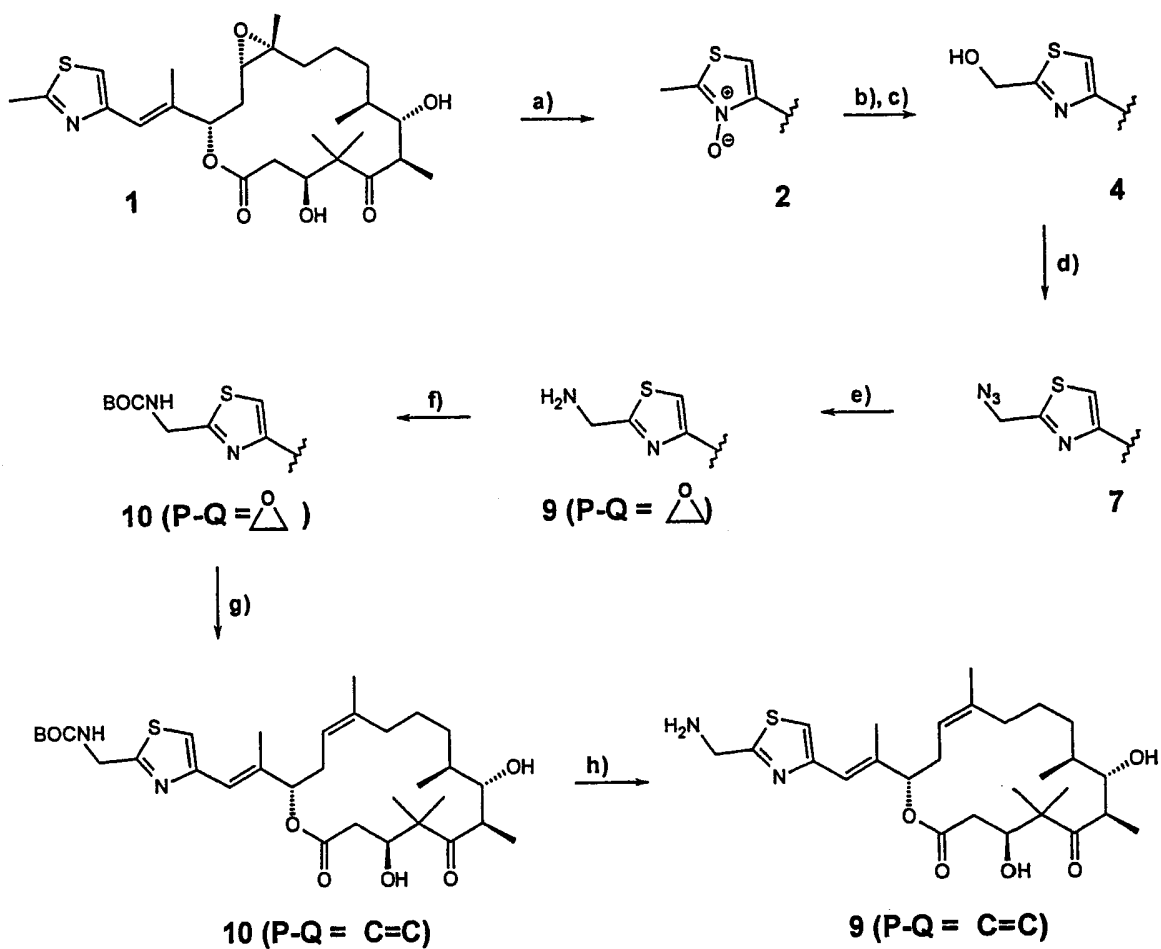
a) Sloučeniny 3 a 7 lze obdržet ze sloučenin 4 nebo 5 i) aktivací, například pomocí TosHal/pyridinu s následující-
cím ii) nukleofilním vytěsněním halidovými anionty (slouče-
nina 3), anionty skupinou N_3 , $N=C=S$, CN , NC nebo SH (slouče-
nina 7) místo hydroxylové skupiny, NaN_3 se užívá například
pro zavedení N_3 a kyanid stříbrný například pro zavedení
isonitrilové skupiny.

b) Sloučeninu 6 lze obdržet ze sloučeniny 4 nebo 5,
sloučeninu 8 ze sloučeniny 3 nebo 7 ($X = SH$) a sloučeninu
10 ze sloučeniny 9 reakcí výchozí sloučeniny s činidlem
obecného vzorce R^1Hal za přítomnosti báze, kde R^1 může být
případně substituovaná alkylová skupina, acylová skupina,
případně substituovaná arylsulfonylová skupina nebo případně
substituovaná glykosilová skupina pro přípravu sloučeniny
6, alkylová nebo acylová skupina pro přípravu sloučenin 8
nebo 10. Pokud sloučenina 9 reaguje s činidly vzorců R^1Hal
a R^2Hal (R^1 a R^2 jsou alkylová skupina nebo acylová skupi-
na), získá se sloučenina 11 a pokud sloučenina 9 reaguje
s činidly vzorců R^1Hal , R^2Hal a R^3Hal (R^1 , R^2 a R^3 jsou
alkylové skupiny), získá se sloučenina 12.

c) Sloučeninu 9 lze obdržet ze sloučeniny 7 pro $X =$
 N_3 i) redukcí, například vodíkem a Lindlarovým katalyzátorem
v ethanolu nebo ii) nebo reakcí s fosfiny, například PMe_3
a poté s vodným amoniakem.

Schéma 3

Schéma 3 lze znázornit následujícím způsobem (vy-
nechané epothilonové jádro včetně skupiny $-CH=$ v poloze 17
znamená, že se tato část molekuly neúčastní znázorněné re-
akce).



a) Sloučeninu 2 lze obdržet reakcí sloučeniny 1 s oxýgenačním činidlem, jako je kyselina m-chlorperbenzoová.

b) a c) Sloučeninu 4 lze obdržet reakcí sloučeniny 2 s (b) acylačním systémem obsahujícím například (b) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ /2,6-lutidin a poté (c) methanol/vodný amoniak.

d) Sloučeninu 7 lze obdržet reakcí sloučeniny 4 s di-fenylfosforylazidem (DPPA)/diazabicykloundecenem (DBU).

e) Sloučeninu 9 (P-Q = epoxidová skupina) lze obdržet redukcí sloučeniny 7 s fosfinem, například PME_3 a poté reakcí s vodným amoniakem.

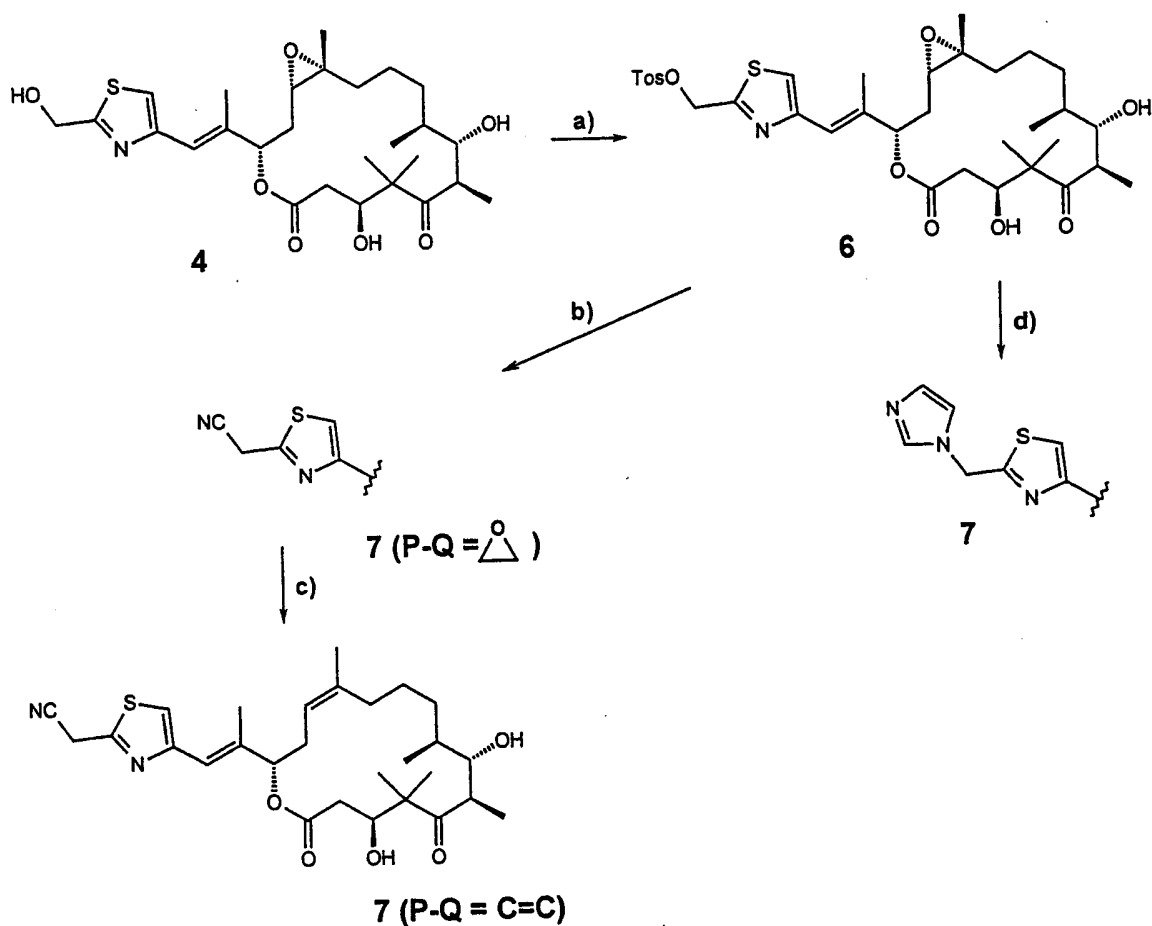
f) Sloučeninu 10 s P-Q = epoxidová skupina lze obdržet reakcí sloučeniny 9 s $(\text{terc. BuOCO})_2\text{O}/\text{NEt}_3$.

g) Sloučeninu 10 s P-Q = dvojice atomů uhlíku spojených dvojnou vazbou lze obdržet redukcí sloučeniny 10 s P-Q = epoxidová skupina s použitím $\text{WCl}_6/\text{n-butyllithia}$.

h) Sloučeninu 9 (P-Q = dvojná vazba) lze obdržet sejmutím chránicí skupiny sloučeniny 10 s P-Q = dvojice atomů uhlíku s dvojnou vazbou a $\text{R}^1 = \text{terc. BuOCO}$ s použitím kyseliny trifluoroctové.

Schéma 4

Schéma 4 lze znázornit následujícím způsobem (vynechané epothilonové jádro včetně skupiny $-\text{CH}=$ v poloze 17 znamená, že se tato část molekuly neúčastní znázorněné reakce).



a) Sloučeninu 6 lze obdržet ze sloučeniny 4 acylací směsí p-tosylchlorid/Hünigova báze.

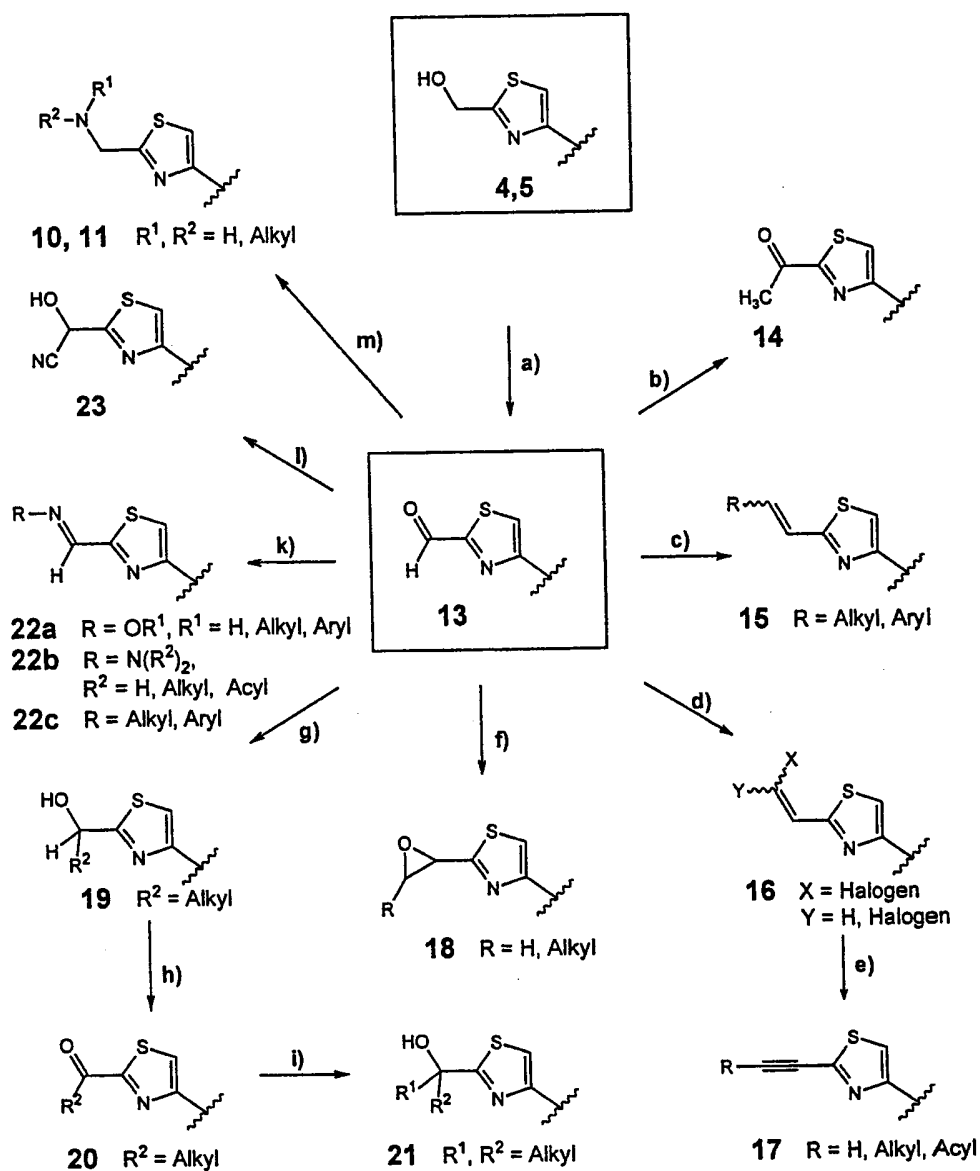
b) Sloučeninu 7 s nezměněnou epoxidovou skupinou lze obdržet ze sloučeniny 6 substitucí kyanidem, například kyanid draselný/18-crown-6.

c) Sloučeninu 7 s P-Q = dvojice atomů uhlíku spojených dvojnou vazbou lze obdržet ze sloučeniny 7 s P-Q = epoxidová skupina redukcí směsí WCl_6 /n-butyllithium.

d) Sloučeninu 7 s nezměněnou epoxidovou skupinou lze obdržet ze sloučeniny 6 substitucí imidazolem za přítomnosti báze, například uhličitanu draselného.

Schéma 5 lze ilustrovat následujícím způsobem (vynechané epothilonové jádro včetně skupiny -CH= v poloze 17 znamená, že se tato část molekuly neúčastní znázorněné reakce).

Schéma 5



a) Sloučeninu 13 lze obdržet oxidací sloučeniny 4 nebo 5 oxidem manganičitým.

b) Sloučeninu 14 lze obdržet reakcí sloučeniny 13 s CH_2N_2 .

c) Sloučeninu 15 lze obdržet podrobením sloučeniny 13 Wittigově reakci.

d) Sloučeninu 16 lze obdržet zpracováním sloučeniny 13 reakčním systémem obsahujícím chlorid chromitý a CHHal_3 .

e) Sloučeninu 17 lze obdržet reakcí sloučeniny 16 s butyllithiem a RHal (R = atom vodíku, alkylová skupina nebo acylová skupina).

f) Sloučeninu 18 lze obdržet reakcí sloučeniny 13 s CH_2N_2 pro 18 (R = atom vodíku na substituentu C21) nebo Me_2SOCHR pro 18 (R = atom vodíku, alkylová skupina).

g) Sloučeninu 19 lze obdržet reakcí sloučeniny 13 s R^2MgHal nebo R^2Li (R^2 = alkylová skupina).

h) Sloučeninu 20 lze obdržet oxidací sloučeniny 19, například oxidem manganičitým.

i) Sloučeninu 21 lze obdržet reakcí sloučeniny 20 s R^1MgHal nebo R^1Li (R^1 = alkylová skupina).

k) Sloučeniny 22a, 22b a 22c lze obdržet reakcí sloučeniny 13 s H_2NR , kde $\text{R} = \text{OR}^1$ a R^1 = atom vodíku, alkylová skupina nebo arylová skupina pro sloučeninu (22a), $\text{R} = \text{N}(\text{R}^2)_2$ a R^2 = atom vodíku, alkylová skupina nebo acylová

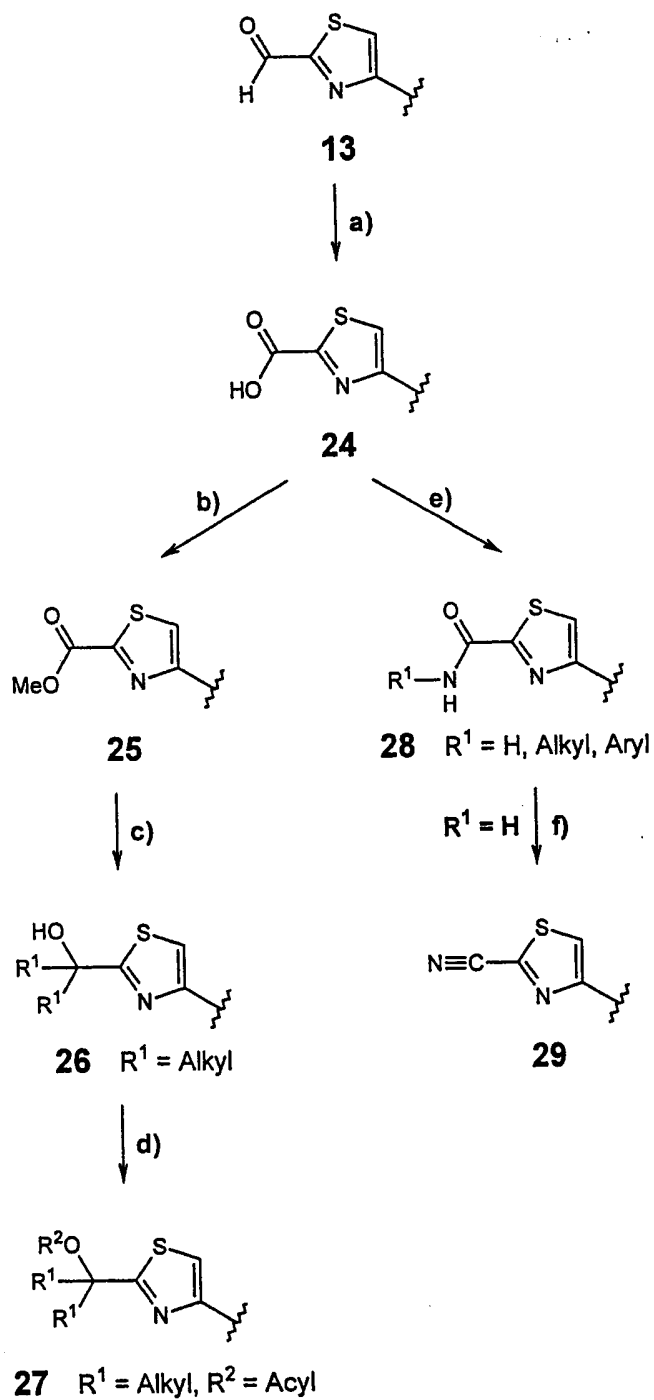
skupina pro sloučeninu (22b) a R = alkylová skupina nebo arylová skupina pro sloučeninu 22c.

l) Sloučeninu 23 lze obdržet reakcí sloučeniny 13 se zdrojem kyanoskupiny, například s kyanovodíkem.

m) Sloučeniny 10 a 11 lze obdržet redukční aminací 13 s HNR^1R^2 a například natrium-kyanoborohydridem, kde R^1 a R^2 = atom vodíku, alkylová skupina.

Schéma 6

Schéma 6 lze znázornit následujícím způsobem (vynechané epothilonové jádro včetně skupiny -CH- v poloze 17 znamená, že se tato část molekuly neúčastní znázorněné reakce).



a) Sloučeninu **24** lze získat oxidací sloučeniny **13**, například oxidem stříbrným ve směsi tetrahydrofuran/voda (poměr tetrahydrofuran/voda, například 9:1).

b) Sloučeninu **25** lze obdržet methylací sloučeniny

24, například CH_2N_2 v ethylacetatu.

c) Sloučeninu 26 lze obdržet reakcí sloučeniny 25 s přebytkem R^1MgHal nebo R^1Li (R^1 = alkylová skupina).

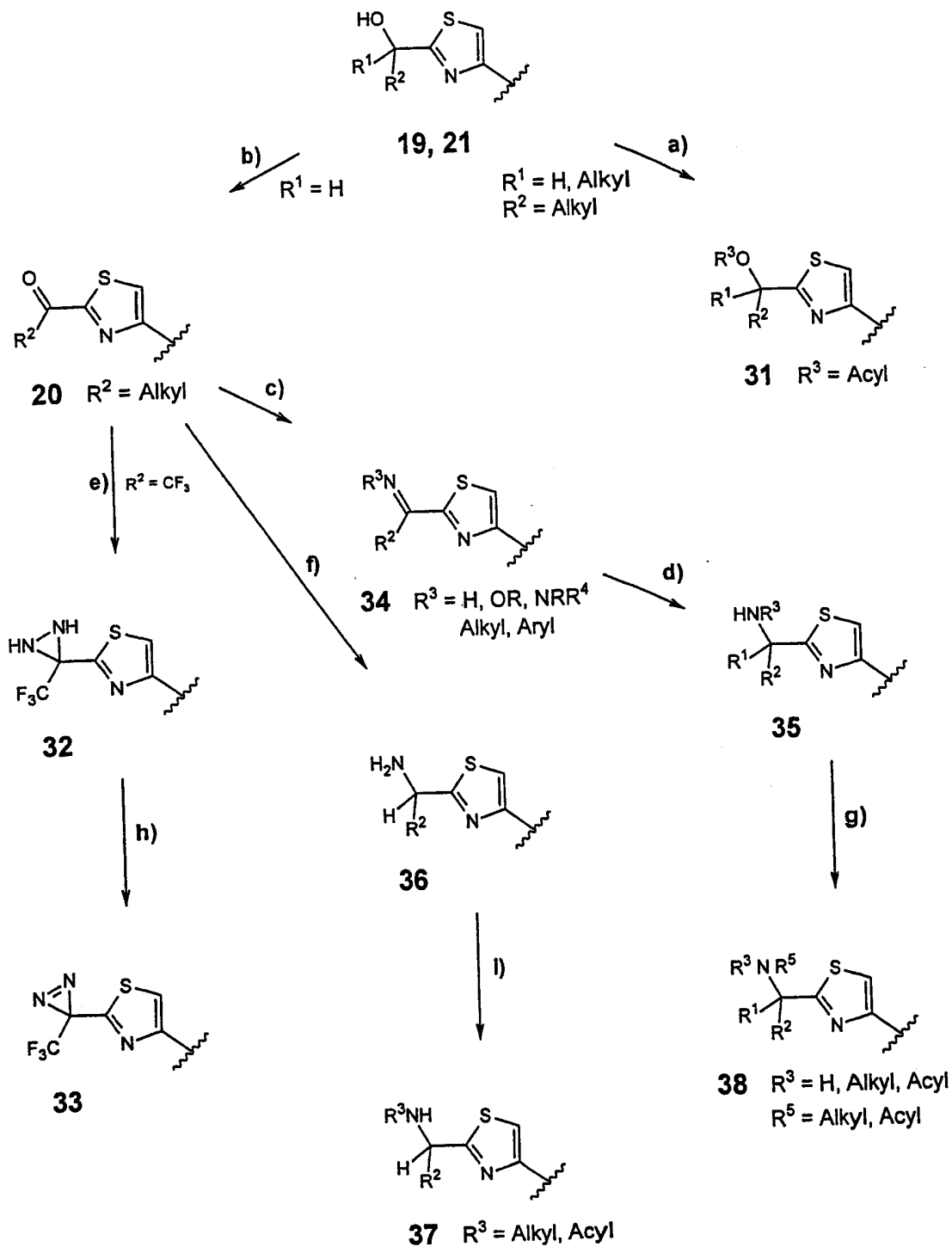
d) Sloučeninu 27 lze obdržet acylací sloučeniny 26 s R^2Hal (R^2 = acylová skupina) za přítomnosti báze, například DMAP.

e) Sloučeninu 28 lze obdržet nejprve aktivací karboxylové skupiny ve 24, například ethylchlorformiátem/triethylaminem a další reakcí s R^1NH_2 (R^1 = atom vodíku, alkylová skupina nebo arylová skupina) v tetrahydrofuranu.

f) Sloučeninu 29 lze obdržet dehydratací sloučeniny 28 (R^1 = atom vodíku) například oxychloridem fosforečným/triethylaminem.

Schéma 7

Schéma 7 lze znázornit následujícím způsobem (vynechané epothilonové jádro včetně skupiny $-\text{CH}=\text{}$ v poloze 17 znamená, že se tato část molekuly neúčastní znázorněné reakce).



a) Sloučenina 31 ($R^3 = \text{acylová skupina}$) se může získat reakcí sloučeniny 19 nebo 21 s aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny, například $RCOHal$ ($R^3 = RCO$) za přítomnosti báze.

b) Sloučeninu 20 lze obdržet oxidací sloučeniny 19

(R^1 = atom vodíku, R^2 = alkylová skupina) například oxidem manganičitým.

c) Sloučeninu 34 lze obdržet kondenzací sloučeniny 20 s H_2NR^3 (R^3 = atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, skupina OR nebo NRR^4 s R a R^4 = alkylová skupina, arylová skupina).

d) Sloučeninu 35 lze obdržet reakcí sloučeniny 34 (R^3 = alkylová skupina, arylová skupina) s R^1MgHal nebo R^1Li (R^1 a R^2 = alkylová skupina).

e) Sloučeninu 32 lze obdržet reakcí sloučeniny 20 (R^2 = CF^3) s i) $H_2NOpTos$ a ii) amoniakem.

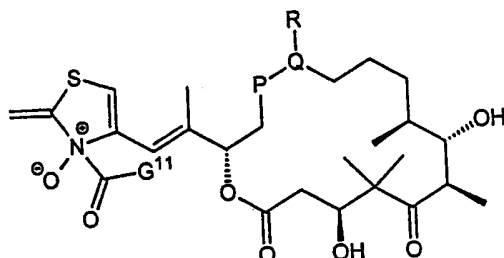
f) Sloučeninu 36 lze obdržet podrobením sloučeniny 20 redukční aminaci.

g) Sloučeninu 38 lze obdržet alkylací nebo acylací sloučeniny 35 s R^5Hal (R^5 = alkylová skupina nebo acylová skupina) za přítomnosti báze.

h) Sloučeninu 33 lze obdržet oxidací sloučeniny 32, například oxidem stříbrným.

i) Sloučeninu 37 lze obdržet alkylací nebo acylací sloučeniny 36 pomocí R^3Hal (R^3 = alkylová skupina nebo acylová skupina) za přítomnosti báze.

(B) Epothiolonové deriváty IV



(IV)

Dále se tento vynález zaměřuje na přípravu epothilono-
nových derivátů IV obecného vzorce IV znázorněného výše, ve
kterém

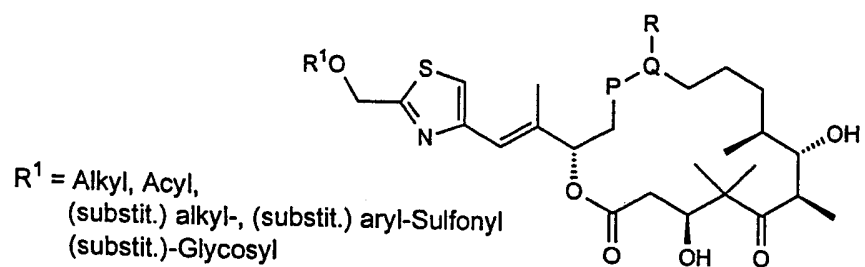
P-Q je dvojice atomů uhlíku spojená dvojnou vazbou nebo
epoxidová skupina,

R je atom vodíku nebo methylová skupina a

G¹¹ je aminoskupina, substituovaná aminoskupina, alkylová
skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová sku-
pina nebo substiuovaná arylová skupina.

Příprava a přesmyk N-acylepothilon-N-oxidů

Příprava epothilon-N-oxidů (2) (P-Q = epoxidová sku-
pina) a jejich přesmyk na 21-acyloxyepothilon následujícího
obecného vzorce 6 se popisuje v publikaci WO 98/38192, jejíž
plný text se zde zahrnuje formou odkazu.



(6)

Schéma 8

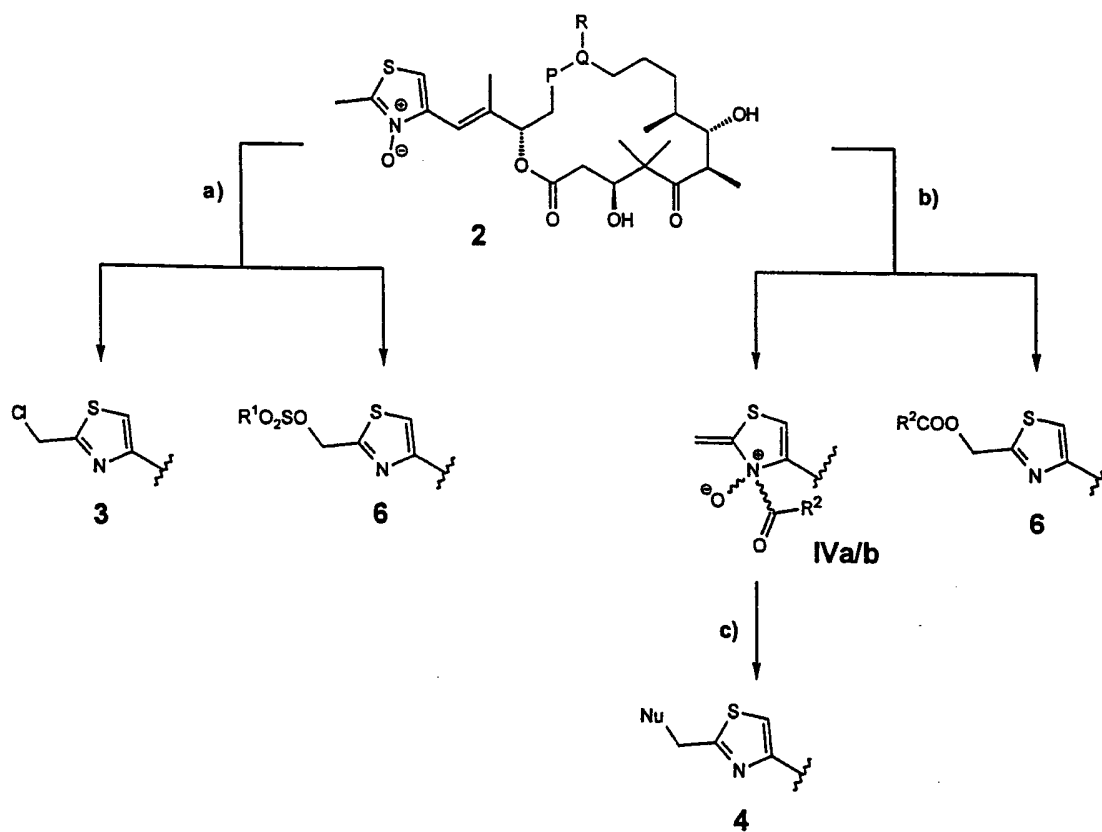


Schéma 8 lze znázornit následujícím způsobem (vynechané epothilonové jádro včetně skupiny $-CH=$ v poloze 17 znamená, že se tato část molekuly neúčastní znázorněné reakce). P-Q představuje epoxidovou skupinu nebo dvojici atomů uhlíku spojených dvojnou vazbou, R je atom vodíku nebo methylová skupina.

a) Sloučeniny 3 a 6 lze obdržet reakcí sloučeniny 2 s R^1SO_2Cl za přítomnosti báze (R^1 = případně substituovaná alkylová skupina nebo případně substituovaná arylová skupina).

b) Sloučeniny 6 a IVa/b lze obdržet reakcí sloučeniny 2 s aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny, například s anhydridem karboxylové kyseliny.

c) Sloučeninu 4 lze obdržet reakcí sloučeniny IVa/b s nukleofilním prostředkem NuH nebo Nu^- .

Estery 6 jsou meziprodukty použitelné pro řadu epothilonů, které jsou dále modifikované v poloze C-21.

Jestliže například 2 reaguje s acetanhydridem, lze po krátkém čase obdržet nový neočekávaný meziprodukt IV a přitom se 4 úplně transformuje na 6 po delší době reakce. Jestliže se reakce přeruší ve správném čase, lze chromatograficky izolovat IV ve formě dvou diastereomerů IVa a IVb.

Sloučeniny typu IV nebyly dosud popsány. Strukturu lze zřejmě odvodit od jejich spektroskopických údajů a dalších reakcí.

Pro preparativní účely je zvláště důležitá jejich re-

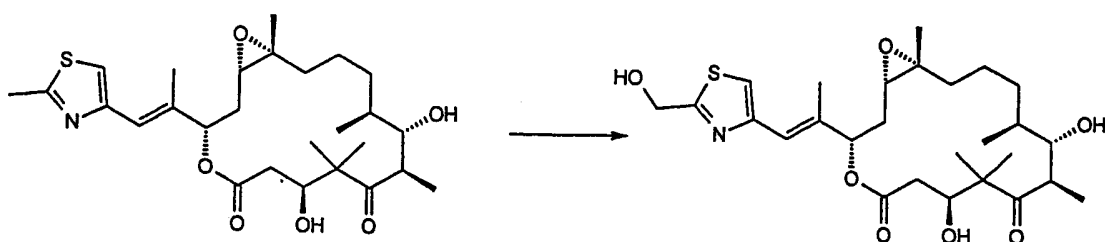
akce s nukleofilními činidly, které vedou k C-21 substituo-
vaným epothilonům 6, Nu = například substituenty s uhlíkem,
dusíkem, kyslíkem, sírou a halogenem.

Příklady provedení vynálezu

Následující neomezující příklady slouží k ilustraci
praktického provedení tohoto vynálezu.

Příklad 1

Převedení epothilonu B na epothilon F



(i) 1,98 g (3,90 mmol) epothilonu B se umístí pod
atmosféru argonu a rozpustí v 60 ml suchého dichlormethanu.
K tomuto roztoku se přidá 0,720 g mCPBA (4,17 mmol, 1,07
ekvivalentů). Směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 5,5 h.
Do reakční směsi se přidá 60 ml roztoku hydrogenuhlíčitanu
sodného a směs se extrahuje chloroformem, 3x75 ml. Organické
fáze se promyjí 100 ml vody a poté 70 ml vodného 5% roztoku
sířičitanu sodného a dále 70 ml nasyceného roztoku chloridu
sodného. Organická fáze se potom vysuší síranem sodným. Su-

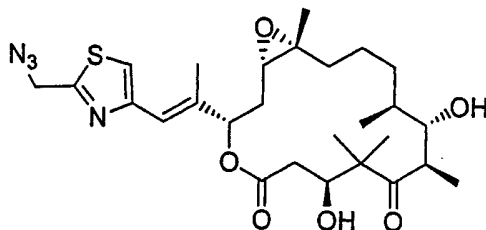
rový reakční produkt se podrobí chromatografii na silikagelu elucí 2% methanolem v chloroformu s obdržením 0,976 g N-oxidu (48 %) ve formě bílé nadýchané látky.

(ii) Do opětovně zatavitelné trubice se pod atmosférou argonu přidá 0,976 g N-oxidu (1,86 mmol), rozpuštěného v 35 ml suchého dichlormethanu, 2,6-lutidinu (1,73 ml, 14,88 mmol, 8 ekvivalentů) a anhydridu kyseliny trifluor-octové (1,84 ml, 13,02 mmol, 7 ekvivalentů). Trubice se zataví a zahřívá při teplotě 70 °C po dobu 25 min. Směs se ponechá ochladit a rozpouštědlo se odstraní pod proudem argonu s následujícím odpařením na několik ml tmavě žluté tekutiny ve vakuu. Reakční směs se zředí 25 ml methanolu a přidá se 2,9 ml 28% vodného roztoku hydroxidu amonného. Směs se zahřívá na teplotu 45 °C po dobu 20 min a poté se ochladí na teplotu místnosti. Surový produkt se odpaří na rotační odparce a chromatografuje se s použitím silikagelu elucí 4% methanolem v chloroformu s obdržením 0,815 g epothilonu F (84 %).

Příklad 2

Příprava 21-azidoepothilonů 7

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Azidomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekan-5,9-dion ($R = CH_3$, $G^1 = G^2 = H$, $G^5 = N_3$ v obecném vzorci Ib)



K míchanému roztoku epothilonu F z příkladu 1 výše (957 mg, 1,83 mmol) ve 20,0 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá pod atmosférou argonu 0,47 ml difenylfosforylazidu (604 mg, 2,19 mmol, 1,2 ekvivalentů). Směs se míchá zhruba po dobu 3 min, poté se přidá 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]undec-7-en (0,27 ml, 278 mg, 1,83 mmol, 1 ekvivalent) a směs se míchá při teplotě 0 °C. Po 2 h se směs ohřeje na teplotu 25 °C a míchá se po dobu 20 h. Reakční směs se zředí 150 ml ethylacetatu a promyje 50 ml vody. Vodná vrstva se extrahuje 35 ml ethylacetatu. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Surová látka se podrobí chromatografii na silikagelu elucí 50% ethylacetatem v hexanu s obdržením 913 mg (91 %) 21-azidoepothilonu B ve formě čiré bezbarvé olejovité kapaliny.

Hmotnostní spektrometrie (ESI⁺): 549,3 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,59 (široký s, 17-H), 7,04 (s, 19-H), 4,63 (s, 21-H₂).

HRMS (DCI) C₂₇H₄₀N₄O₆S: [M⁺] vypočítaná hodnota 549,2747, nalezená hodnota 549,2768.

Příklad 3

Příprava 21-aminoepothilonů 9

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-
- [2-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-
-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo-
[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (R = CH₃, G¹ = G² = G⁴ = Z¹ = H,
G³ = NZ¹ v obecném vzorci Ia)

Lindlarův katalyzátor, 18,0 mg se suspenduje v 500 μl ethanolu pod atmosférou vodíku a směs se nasytí vodíkem. Poté se přidá 15,9 mg (29, 0 μmol) 21-azidoepothilonu B z příkladu 2 výše rozpuštěného ve směsi ethanol-methanol. Po míchání po dobu 30 min při teplotě místnosti se suspenze zfiltruje celitem a promyje ethylacetatem. Rozpouštědlo se z organické fáze odpaří a vysuší za vysokého vakua. Purifikace surového produktu se provede chromatografií PSC (rozpouštědlo dichlormethan/methanol 90:10), při které se obdrží 12,3 mg (81 %) 21-aminoepothilonu B 1 mg (6 %) aduktu.

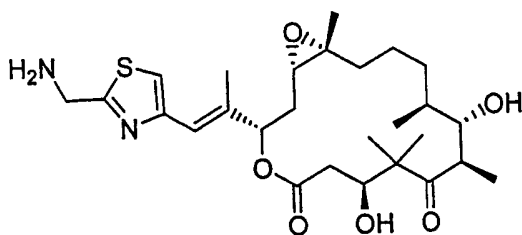
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,58 (široký s, 17-H), 7,05 (s, 19-H), 4,15 (s, 21-H₂).

HRMS (DCI) C₂₇H₄₂N₂O₆S: [M+H⁺] vypočítaná hodnota 522,2764, nalezená hodnota 522,2772.

Příklad 4

Příprava 21-aminoepothilonů 9 (alternativní způsob)

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12ER*,16S]]-3-
- [2-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-
-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo-
[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

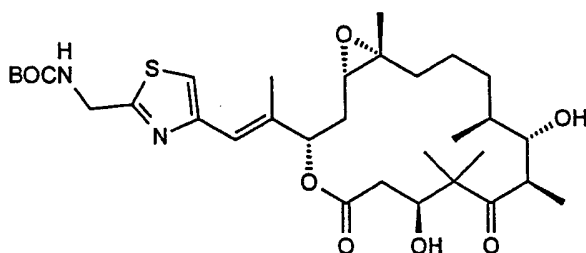


K míchanému roztoku 21-azidoepothilonu B (příklad 2) (1,070 g, 1,950 mmol) v 30,0 ml tetrahydrofuranu se pod atmosférou argonu přidá 0,22 ml trimethylfosfinu (0,163 g, 2,145 mmol, 1,1 ekvivalentu). Poté se přidá voda (5,5 ml) a směs se míchá při teplotě 25 °C. Po 3 h se azid plně spotřebuje a přidají se 3 ml 28% vodného roztoku hydroxidu amonného pro dokončení převedení fosforyliminu na amin. Po míchání při teplotě 25 °C po dobu 1 h se rozpouštědla odpaří ve vakuu. Surová látka se podrobí chromatografii na silikagelu elucí 1% triethylaminem a 2,5% methanolem v chloroformu s obdržením 924 mg (91 %) 21-aminoepothilonu B ve formě bílé tuhé látky.

Hmotnostní spektrometrie (ESI⁺): 523,3 (M+H)⁺.

Příklad 5

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[[(1,1-Dimethylethoxy)karbonyl]amino]methyl]-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion



K roztoku 21-aminoepothilonu B (126 mg, 0,24 mmol) v methanolu (4,0 ml) se přidá triethylamin (67 μ l, 048 mmol, 2 ekvivalenty) a di-terc.butyldikarbonat (65 mg, 0,3 mmol, 1,25 ekvivalentu). Reakční směs se míchá po dobu 2 h. Chromatografie na tenké vrstvě ukazuje úbytek výchozí látky. Reakční směs se odpaří ve vakuu a podrobí chromatografii na silikagelu elucí 5% methanolem v chloroformu s obdržením 164 mg (100 %) 21-aminoepothilonu B ve formě bílé tuhé látky.

Příklad 6

[4S-[4R*,7S*, 8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-[[[(1,1-Dimethylethoxy)karbonyl]amino]methyl]-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-1-oxa-13(Z)-cyklohexadecen-2,6-dion

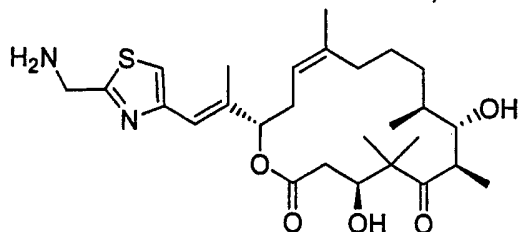
Bezvodý tetrahydrofuran (3,0 ml) se umístí do baňky vysušené v sušárně pod atmosférou argonu a ochladí na teplo-

tu -78 °C. Pod proudem argonu se k chladnému tetrahydrofuranu přidá chlorid wolframový (206 mg, 0,52 mmol, 2 ekvivalenty) a poté n-butyllithium (0,650 ml). 1,6 M roztok v hexanu, 1,04 mmol, 4 ekvivalenty). Reakční baňka se odstraní z chladičící lázně a míchá se při teplotě místnosti po dobu 15 min. Reakční směs se potom umístí do lázně při teplotě 0 °C a míchá se po dobu dalších 5 min před přidavkem roztoku 21-aminoepothilonu B (azeotropická destilace přes noc z toluenu ve vakuu do vysušení) (164 mg, 0,26 mmol, 1 ekvivalent) v tetrahydrofuranu (1,5 ml). Reakční směs se udržuje při teplotě 0 °C po dobu 45 min. Chromatografie na tenké vrstvě vykazuje spotřebu většiny výchozího materiálu. Reakce se ukončí přidavkem nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (5 ml) a rozdělí mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (25 ml) a dichlormethan (50 ml). Vodná fáze se extrahuje 3x dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným, odpaří ve vakuu a purifikují chromatografií na silikagelu, nejprve 7% methanolem v chloroformu a poté na druhém sloupci eluovaném 50% ethylacetatem v hexanu s obdržením 65 mg (41 %) 21-N-BOC-aminoepothilonu D.

Hmotnostní spektrometrie (ESI⁺): 607,3 (M+H)⁺,
(ESI⁻): 605,3 (M-H)⁻.

Příklad 7

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-1-oxa-13(Z)-cyklohexadecen-2,6-dion



21-N-BOC-Aminoepothilon D (98 mg, 0,16 mmol) se při teplotě 0 °C zpracuje předem ochlazeným roztokem 10% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu (4,0 ml). Po 40 min se reakční směs ponechá ohřát na teplotu místnosti a po dalších 20 min se přidá samotná kyselina trifluoroctová (0,6 ml). Po 50 min se přidá další množství (0,5 ml) kyseliny trifluoroctové. Reakci lze považovat z 50 % za ukončenou po 1,75 h a rozpouštědla se odpaří ve vakuu. Zbytek se vyjme ethylacetatem (50 ml) a nasyceným vodným roztokem hydroxidu amonného (50 ml) a extrahuje se ethylacetatem (3x50 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným a poté se podrobí chromatografii na silikagelu elucí nejprve samotným ethylacetatem a poté 10% roztokem methanolu v ethylacetatu s obsahem 1 % kyseliny trifluoroctové s obdržáním 16,8 mg (38 %) požadovaného 21-aminoepothilonu D ve formě čirého filmu spolu se 45 mg 21-N-BOC-aminoepothilonu D.

Hmotnostní spektrometrie (ESI⁺): 506,3 (M+H)⁺,
(ESI⁻): 504,3 (M-H)⁻.

Příklady přípravy 21-acyloxyepothilonů 6 se popisují v příkladech 8 až 10.

Příklad 8

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-
 -7,11-Dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-
 -[2-[(pentanoyloxy)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-
 -dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion ($R = G^1 = G^2 = H$,
 $G^3 = O$, $G^4 = Z^2C=O$, $Z^2 = n\text{-Bu}$ v obecném vzorci Ia)

K roztoku 20 mg (30 μmol) epothilon-A-N-oxidu ve 100 μl dichlormethanu se přidá 83,0 μl (419 μmol) anhydridu kyseliny valerové a 20,0 μl (172 μmol) 2,6-lutidinu. Reakční směs se míchá po dobu 30 min při teplotě 75 °C, rozpouštědlo se odpaří a vysuší ve vysokém vakuu. Purifikace surového produktu se provede preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií (Nucleosil 100, rozpouštědlo: acetonitril/voda 50:50) s obdržením 9 mg (40 %) valeratu epothilonu-E-21.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (s, 17-H), 7,14 (s, 19-H), 5,35 (s, 21- H_2), 3,62 (t, 2'- H_2), 1,6-1,7 (m, 3'- H_2), 1,3-1,4 (m, 4'- H_2), 0,91 (t, 5'- H_3).

HRMS (EI) $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{NO}_8\text{S}$: vypočítaná hodnota 593,3022, nalezená hodnota 593,3007.

Příklad 9

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-
 -7,11-Dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-
 -[2-[(naftoyloxy)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-
 -dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion ($R = G^1 = G^2 = H$,
 $G^3 = O$, $G^4 = Z^2C=O$, $Z^2 = \text{naftyl}$ v obecném vzorci Ia)

Epothilon-A-N-oxid (21 mg, 41 μmol) se rozpustí v 80 μl dichlormethanu a 10 μl (86 μmol) 2,6-lutidinu a přidá se 82,0 μl (129 μmol) roztoku 2-naftoylchloridu (300 mg/ml v dichlormethanu). Reakční směs se míchá po dobu 10 min při teplotě 75 °C. Surová směs se purifikuje preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií (Nucleosil 100, rozpouštědlo: terc.butylmethylether/hexan 1:2 s obsahem 1 % methanolu). Separace poskytuje 8 mg (29 %) epothilon-E-21-naftoylatu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,64 (s, 17-H), 7,19 (s, 19-H), 5,67 (s, 21- H_2), 8,09 (dd, 3'-H), 7,96 (d, 4'-H), 7,89 (dd, 5'-H), 7,89 (dd, 6'-H), 7,58 (m, 7'-H), 7,58 (m, 8'-H), 8,67 (s, 9'-H).

HRMS (DCI): $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{S}$: $[\text{M}^+]$ vypočítaná hodnota 663,2866, nalezená hodnota 663,2877.

Příklad 10

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-3-[2-[2-[(2-methoxyethoxy)acetyloxy]-methyl]-1-methyl-4-thiazolyl]ethenyl]-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion ($\text{R} = \text{G}^1 = \text{G}^2 = \text{H}$, $\text{G}^3 = \text{O}$, $\text{G}^4 = \text{Z}^3\text{C}=\text{O}$, $\text{Z}^3 = 3',6'$ -dioxahexyl v obecném vzorci Ia)

Kyselina 2-(2-methoxyethoxy)octová, 100 μl (880 μmol) se rozpustí v 1,6 ml tetrahydrofuranu. Poté se přidá 137,6 μl (880,0 μmol) 2,4,6-trichlorbenzoylchloridu a 135 μl (968 μmol) triethylaminu. Směs se míchá po dobu 1 h při teplotě místnosti a přitom se vytváří bezbarvá sraženina.

Reakční roztok se centrifuguje a přidá se 120 μ l supernatantu k roztoku 23 mg (45 μ mol) epothilonu E ve 400 μ l tetrahydrofuranu. Poté se přidá 8,4 mg (46 μ mol) dimethylaminopyridinu a směs se míchá po dobu 20 min při teplotě místnosti. Purifikace surového produktu se provede preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií (Nucleosil 100, rozpouštědlo: terc.butylmethylether/hexan 1:2 s obsahem 2 % methanolu). Tím se izoluje 14,7 mg (52 %) 21-(3',6'-dioxaheptanoyl)epothilonu E.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (široký s, 17-H), 7,16 (s, 19-H), 5,42 (s, 21- H_2), 4,52 (s, 2'- H_2), 3,74 (m, 3'- H_2), 3,58 (m, 4'- H_2), 3,37 (s, 5'- H_3).

HRMS (DCI): $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{NO}_{10}\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}^+]$ vypočítaná hodnota 626,2999, nalezená hodnota 626,2975.

Příklad syntézy 21-acylaminoepothilonů 10 se popisuje v následujícím příkladu 11.

Příklad 11

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*, 16S*]]-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(N-propionylamino)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion ($\text{R} = \text{H}$, $\text{G}^1 = \text{G}^2 = \text{H}$, $\text{G}^3 = \text{NZ}^1$, $\text{Z}^1 = \text{H}$, $\text{G}^4 = \text{Z}^2\text{C}=\text{O}$, $\text{Z}^2 = \text{ethyl}$ v obecném vzorci Ia)

Triethylamin (70 μ m, 500 μ mol) se rozpustí ve 250 μ l absolutního tetrahydrofuranu a směs se ochladí na teplotu 0 °C ledovou vodou. Poté se k tomuto roztoku přidá 53 μ l (400 μ mol) methyl-chlorformiatu. Zhruba po 5 min se přidává

25 μl (334 μmol) kyseliny propionové a směs se míchá po dobu dalších 10 až 15 min. Směs se zahřeje na teplotu místnosti a sraženina se oddělí centrifugací. Poté se přidá 47 μl supernatantu k roztoku 13 mg (26 μmol) 21-aminoepothilonu A ve 250 μl absolutního tetrahydrofuranu a 5,4 μl (39,0 μmol) triethylaminu. Po 20 min se surová směs purifikuje preparativní chromatografií na tenké vrstvě (rozpuštědlo: dichlormethan/methanol 90:10). Tím se obdrží 11,2 mg (76 %) 21-aminoepothilon-A-propionamidu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,57 (široký s, 17-H), 7,07 (s, 19-H), 2,28 (q, 2'-H₂), 1,18 (3'-H₃), 6,29 (t, NH).

Hmotnostní spektrometrie HR-MS (EI): $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: vypočítaná hodnota 564,2869, nalezená hodnota 564,2854.

Příprava epothilonů IV a 21-acyloxyepothilonů 6 se popisuje v následujících příkladech 12 až 18.

Deriváty 6 se popisují v DE 199 07 588.3 a lze je obdržet způsobem provedeným v několika krocích z 2, zatímco následující způsob odpovídá DE 199 30 111.5 a oba tyto popisy se zde zahrnují formou odkazu v plném znění.

Příklad 12

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(3-Acetyl-2,3-dihydro-2-methylen-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion-N-oxid (obecný vzorec IVa a IVb: R = H, G¹¹ = CH₃)

102 mg (0,2 mmol) sloučeniny 2 se rozpustí ve 2 ml

acetanhydridu a zahřívá po dobu 5 min na teplotu 75 °C. Poté se reakční směs odpaří při 30 °C/0,1 kPa na viskózní olejovitou kapalinu a separuje na silikagelu Si 60 (rozpouštědlo: hexan/methyl-terc.butylether/methanol 66:33:1). Navíc k 65 mg (41 %) se eluuje po 6,17 mg (11 %) látky IVa a IVb.

IVa: bezbarvá olejovitá kapalina.

Chromatografie DC: $R_f = 0,66$ (dichlormethan/methanol 95:5).

Ultrafialová spektrometrie (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 203$ (13800), 267 (13200), 315 nm (5000).

Specifická otáčivost $[\alpha]_D^{21} = 185,1$ ($c = 0,94$ v $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 1:1).

Infračervená spektrometrie (KBr): 3446, 2965, 2936, 2877, 1742, 1691 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,43 (dd, $J = 14,8, 3,7$ H-2a), 2,53 (dd, 14,8, 10,2, H-2b), 4,13 (m, 3-H), 3,33 (d, $J = 6,4, 3\text{-OH}$), 1,86 (dt, $J = 15,0, 7,8, 14\text{-Ha}$), 2,08 (m, 14-Hb), 5,39 (dd, $J = 7,8, 2,2, 15\text{-H}$), 6,23 (sbr, 17-H), 6,95 (s, 19-H), 5,18 (s, 21-Ha), 5,71 (sbr, 21-Hb), 2,26 (sbr, 27- H_3), 2,12 (s, CH_3CO), ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 73,4 (C-3), 52,8 (C-4), 151,5 (C-16), 116,0 (C-17), 158,0 (C-18), 88,7 (C-19), 166,9 (C-20), 107,2 (C-21), 20,7 (C-22), 170,2, 21,2 (acetyl).

HPLC/ESI-MS (acetonitril/0,02 M pufr octanu amonného pH 7, kladné ionty): m/z 569 $[\text{M} + \text{NH}_4^+]$.

IVb: bezbarvá olejovitá kapalina.

Chromatografie DC: $R_f = 0,69$ (podmínky viz výše).

Optická otáčivost $[\alpha]_D^{21} = 119,6$ ($c = 1,1$, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH } 1:1$).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1,90 (m, 14-Ha), 2,09 (m, 14-Hb), 5,42 (dd, $J = 7,8, 2,2$, 15-H), 6,92 (s, 19-H), 2,23 (s, 27- H_3), 2,10 (s, CH_3CO), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 150,8 (C-16), 116,5 (C-17), 17,2 (C-27), 170,3, 21,0 (acetyl).

Příklad 13

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-3-[2-[2-(methoxymethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekan-5,9-dion
(6a, $R = \text{H}$, $\text{Nu} = \text{OCH}_3$)

14 mg (25 μmol) sloučeniny IVa nebo IVb (R podle příkladu 12 výše) se zahřívá v 1 ml methanolu po dobu 30 min na teplotu 75 °C, odpaří ve vakuu a oddělí preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií (RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O } 1:1$). Výtěžek je 2,5 mg (19 %).

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$): 0,33.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4,71 (s, 21- CH_2), 3,49 (s, 21- OCH_3), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 59,1 (OCH_3), 71,5 (C-21), 167,8 (C-20).

DCI-MS (isobutan: $m/z = 524,2609$ [$m+\text{H}^+$], pro

$C_{27}H_{41}NO_7S$ vypočítaná hodnota 524,2604.

Příklad 14

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-[2-(fenoxyme-
thyl)-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]-
heptadekan-5,9-dion

6,6 mg (11,7 μ mol) N-acetyl-21-methylenepothilon-A-
-N-oxidu se rozpustí v 1,5 ml dichlormethanu a zpracuje
11,1 mg (120 μ mol) fenolu rozpuštěného ve 300 μ l dichlormet-
hanu. Po míchání směsi při teplotě 75 °C po dobu 2 h se roz-
pouštědla odpaří a surový produkt se purifikuje preparativní
chromatografií na tenké vrstvě (rozpouštědlo: dichlormethan/
/methanol 95:5) s obdržení 1,8 mg (30 %) 21-fenoxyepo-
thilonu B.

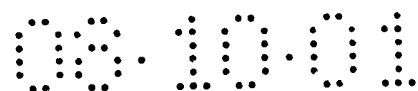
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,59 (široký s, 17-H),
6,99 (s, 19-H), 4,21 (s, 21- H_2), 6,78 a 7,16 (d, d, aromat.
H).

HR-MS (DCI): $C_{28}H_{43}NO_7S$, $[M+H^+]$ vypočítaná hodnota
538,2839, nalezená hodnota 538,2832.

Příklad 15

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-
-3-[2-[2-[(Ethylthio)methyl]-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-
-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo-
-[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (8, R = CH_3 , $R^1 = C_2H_5$)

20 mg sloučeniny 2 (R = CH_3) se transformuje acetan-



hydridem na směs 6 (R^1 = acetyl) a IVa a IVb z příkladu výše a odpaří ve vakuu na olejovitou kapalinu. Tato olejovitá kapalina se rozpustí ve 100 μ l ethylmerkaptanu a zahřívá po dobu 1 h na teplotu 105 °C. Dále se směs odpaří do sucha ve vakuu a vysušený zbytek se oddělí preparativní chromatografií DC (silikagel, směs petrolether/ethylacetat 1:1). Výtěžek 5 mg (25 %).

R_f (petrolether/ethylacetat 1:1): 0,48.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,98 (s, 21- CH_2), 1,24, 2,69 (t, q, 21- SC_2H_5), (s, 21- OCH_3).

DCI-MS (isobutan): m/z = 554.

Příklad 16

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Ethoxymethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

10 mg (19,7 μ mol) epothilonu E se rozpustí ve směsi 100 μ l dichlormethanu a 300 μ l diethyletheru a zpracuje se 54,6 mg (236 μ mol) oxidu stříbrného a 47,6 μ l (590 μ mol) jodethanu. Po míchání přes noc při teplotě místnosti se směs zfiltruje celitem a odpaří do sucha. Purifikace surového produktu se provede preparativní chromatografií na tenké vrstvě (rozpouštědlo: dichlormethan/methanol 95:5) s obdržením 8,8 mg (83,4 %) 21-ethoxyepothilonu A.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (široký s, 17-H), 7,11 (s, 19-H), 4,75 (s, 21- H_2), 3,65 (q, 1'- H_2), 1,27 (t,

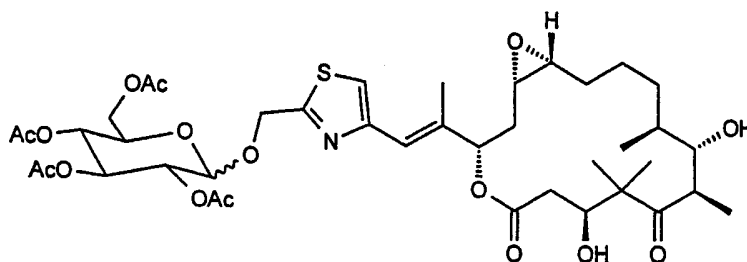
2'-H₃).

HR-MS (DCI): C₂₈H₄₃NO₇S, [M+H⁺], vypočítaná hodnota 538,2839, nalezená hodnota 538,2832.

Příklad 17

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*, 16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(2,3,4,6-tetra-
acetyl-alfa-glukosyloxy)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-
-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(2',3',4',6'-
-tetraacetyl-beta-glukosyloxy)methyl]-4-thiazolyl]-
ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion



Epothilon E (50 mg, 98 μmol) a tetramethylmočovina (46 μl, 383 μmol) rozpuštěné ve 200 ml suchého dichlormethanu se přidají k suspenzi trifluormethansulfonatu stříbrného (101 mg, 393 μmol) a práškovaného molekulárního síta 0,4 nm

(500 mg) ve 2 ml suchého dichlormethanu. Směs se míchá pod atmosférou dusíku po dobu 1 h při teplotě místnosti. Přidá se β -D-acetobromglukosa (121 mg, 295 μ mol) rozpuštěná ve 200 μ l suchého dichlormethanu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, zfiltruje celitem a odpaří. Purifikace chromatografií s reversními fázemi (acetonitril/voda 48:52) a poté na silikagelu (dichlormethan/methanol 95:5) poskytuje alfa-glukosid (4,2 mg, 5 %) a β -glukosid (5,6 mg, 6 %) ve formě bezbarvých tuhých látek.

alfa-glukosid:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (široký s, 17-H), 7,11 (s, 19-H), 4,82 (s, 21- H_2), 5,74 (d, 1'-H), 4,38 (ddd, 2'-H), 5,19 (t, 3'-H), 4,90 (dd, 4'-H), 3,94 (dt, 5'-H), 4,20 (m, 6'- H_2).

DCI-MS (120 eV, NH_4^+): 857 $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$.

beta-glukosid:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (široký s, 17-H), 7,14 (s, 19-H), 4,92 (d, 21-Ha), 5,06 (d, 21-Hb), 4,69 (d, 1'-H), 5,08 (t, 2'-H), 5,20 (t, 3'-H), 5,11 (t, 4'-H), 3,71 (m, 5'-H), 4,13 (dd, 6'-Ha), 4,25 (dd, 6'-Ha), 4,25 (dd, 6'-Hb).

DCI-MS (120 eV, NH_4^+): 857 $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$.

Příklad 18

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(6'-acetyl-alfa-

-glukosyloxy)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

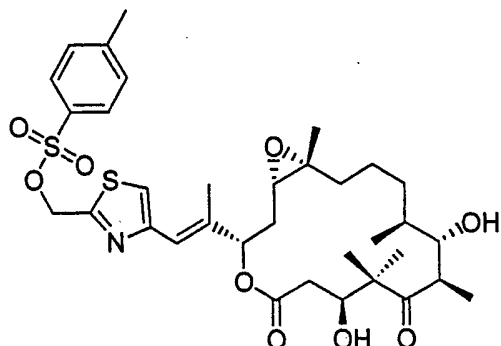
β -glukosid obdržený výše (4,8 mg, 5,8 μ mol) se rozpustí v 50 μ l dimethylsulfoxidu. Fosfatový pufr (4 ml, 20 mM, pH 7) se přidá a reakční směs se vystaví účinku ultrazvuku po dobu 5 min. Přidá se vepřová jaterní esterasa (0,3 ml, Boehringer Mannheim) a míchání pokračuje po dobu dalších 3 h. Směs se extrahuje ethylacetatem a spojené organické extrakty se odpaří. Purifikace chromatografií s reversními fázemi (acetonitril/voda 38:62) poskytuje 1 mg (24 %) glukosidu.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (široký s, 17-H), 7,15 (s, 19-H), 4,95 (d, 21-Ha), 5,14 (d, 21-Hb), 4,53 (d, 1'-H), 3,45 (dd, 2'-H), 3,57 (t, 3'-H), 3,42 (t, 4'-H), 3,50 (m, 5'-H), 4,30 (dd, 6'-Ha), 4,48 (dd, 6'-Hb), 2,12 (s, acetyl- H_2).

Příprava 21-sulfonyloxyepothilonů 6 se popisuje v následujících příkladech 19 a 20.

Příklad 19

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(p-toluensulfonyloxy)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion ($\text{R} = \text{Me}$, $\text{G}^1 = \text{G}^2 = \text{H}$, $\text{G}^3 = \text{O}$, $\text{G}^4 = \text{Z}^4\text{SO}_2$, $\text{Z}^4 = \text{p-toluoyl}$ v obecném vzorci Ia)



K míchanému roztoku 104 mg epothilonu F (199 μmol , 1 ekvivalent) v 5 ml dichlormethanu při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu se přidá 0,17 ml N,N-diisopropylethylaminu (993 μmol , 5 ekvivalentů) a poté 45 mg p-toluen-sulfonylchloridu (238 μmol , 1,2 ekvivalentů). Směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 47 h a dosáhne se úplné spotřeby výchozí látky. Reakční směs se vylíje do 40 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (3x50 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Surová látka se podrobí chromatografii s použitím 50% ethylacetatu v hexanu s obdržením 18 mg (16 %) 21-chlorepothilonu B a 85 mg (63 %) 21-tosyloxyepothilonu B ve formě čiré olejovité kapaliny.

Hmotnostní spektrometrie (ESI⁺): 678,4 (M+H)⁺.

Reakce epothilonu A s p-toluensulfonylchloridem vede analogickým způsobem ke tvorbě 21-tosyloxyepothilonu A. Reakce epothilon-A-N-oxidu s p-toluensulfonylchloridem posky-

tuje směs 21-tosyloxyepothilonu A a 21-chlorepothilonu A, které se oddělují chromatograficky.

21-Tosyloxyepothilon A

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,54 (široký s, 17-H), 7,15 (s, 19-H), 5,29 (s, 21- H_2), 7,82 (d, 2',6'-H), 7,34 (dm, 3',5-H), 2,44 (s, 7'- H_3).

21-Chlorepothilon A

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (široký s, 17-H), 7,16 (s, 19-H), 4,81 (s, 21- H_2).

HRMS (DCI): $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_6\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}^+]$ vypočítaná hodnota 528,2187, nalezená hodnota 528,2154.

Příklad 20

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Brommethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[5-(Brom-2-methyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

45 mg (91 μmol) epothilonu A se rozpustí v 8 ml absolutního tetrahydrofuranu pod atmosférou dusíku a ochladí na teplotu -90°C . Přidá se 61 μl (406 μmol) tetramethylethyldiaminu a 270 μl (406 μmol) terc.butyllithia v hexa-

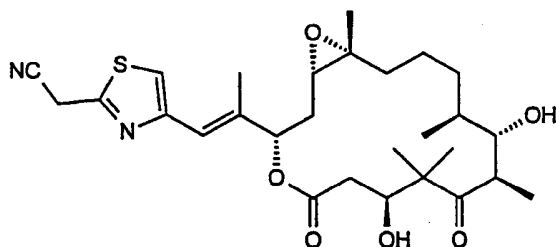
nu. Po 10 min míchání při teplotě $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidá $21\text{ }\mu\text{l}$ ($406\text{ }\mu\text{mol}$) bromu. Po 5 min míchání se přidá 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného při teplotě $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se ponechá ohřát na teplotu místnosti při pokračujícím míchání a extrahuje se ethylacetatem. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Separace preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií poskytuje $2,6\text{ mg}$ (5 %) 21-bromepothilonu A a $2,1\text{ mg}$ (4,0 %) 19-bromepothilonu A.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (s, 17-H), 7,17 (s, 19-H), 4,70 (s, 21- H_2).

HR-MS (DCI): $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_6\text{SBr}$, $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ vypočítaná hodnota 589,1916 ^{79}Br , nalezená hodnota 591,1903 ^{81}Br .

Příklad 21

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Kyanomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

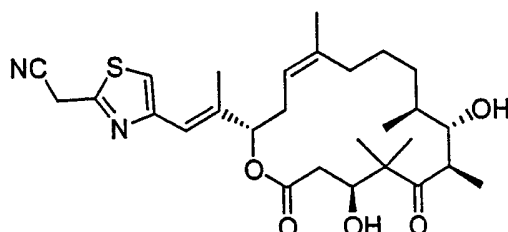


(i) Katadovou reakcí se provede přesmyk epothilon-B-N-oxidu na epothilon F. K míchanému roztoku 104 mg epothilonu F (199 μmol , 5 ekvivalentů) v 5,0 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu přidá 0,1 ml n,n-diisopropyl-ethylaminu (0,993 mmol, 5 ekvivalentů) a poté 0,045 g p-toluensulfonylchloridu (238 μmol , 1,2 ekvivalentů). Směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 47 h pro dosažení úplné spotřeby výchozích látek. Směs se poté nalije do 40 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (3x50 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Surová látka se poté podrobí chromatografii směsí 50% ethylacetat v hexanu s obdržením 18 mg C21 chloridu (16 %) a 85 mg požadovaného tosylatu (63 %) ve formě čiré olejovité kapaliny.

(ii) K míchanému roztoku 84 mg výchozí látky z výše popsané přípravy (124 μmol , 1 ekvivalent) v 3,50 ml dichlormethanu se pod atmosférou argonu při teplotě 25 °C přidá 40 mg kyanidu draselného (620 μmol , 5 ekvivalentů) a 33 mg 18-crown-6 (124 μmol , 1 ekvivalent). Směs se ponechá míchat při teplotě 25 °C po dobu 15 h a v průběhu tohoto času se výchozí látka plně spotřebuje. Směs se poté nanese na silikagelový sloupec a podrobí chromatografii směsí ethylacetat:hexan 2:1 s obdržením 41 mg požadovaného nitrilu (61 %) ve formě bezbarvé tuhé látky.

Příklad 22

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(Kyanomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-1-oxa-13(Z)cyklohexadecen-2,6-dion



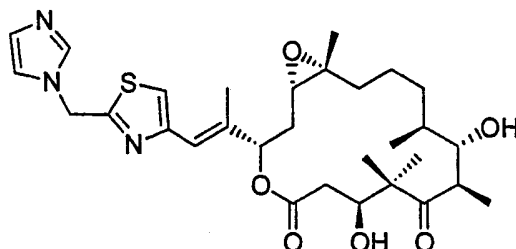
Bezvodý tetrahydrofuran (5,0 ml) se umístí do baňky vysušené v sušárně pod atmosférou argonu a ochladí na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pod proudem argonu se k chladnému tetrahydrofuranu přidá chlorid wolframový (300 mg, 0,756 mmol, 2 ekvivalenty) a poté n-butyllithium (0,946 ml, 1,6 M roztoku v hexanu, 1,51 mmol, 4 ekvivalenty). Reakční baňka se odstraní z chlídící lázně a míchá se při teplotě místnosti po dobu 15 min. Poté se umístí do lázně $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchá po dobu dalších 5 min. V oddělené baňce se podrobí 21-kyanoepothilon B (72 mg, 0,135 mmol) azeotropické destilaci přes noc z toluenu ve vakuu do vysušení, ochladí se v ledu na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se jasně zelený roztok wolframového činidla (2,12 ml). Reakční směs se udržuje po dobu 20 min na teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Chromatografie na tenké vrstvě vykazuje vymizení výchozí látky. K reakční směsi se přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a provede se rozdělení mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (20 ml) a ethylacetat (50 ml). Vodná fáze se extrahuje třikrát ethylacetatem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (25 ml) a nasyce-

ným roztokem chloridu sodného (15 ml) a vysuší síranem sodným s následným odpařením ve vakuu. Surová látka se purifikuje chromatografií na silikagelu 40% ethylacetatem v hexanu s obdržením 43 mg (61 %) 21-kyanoepothilonu D.

Hmotnostní spektrometrie (ESI⁺): 516,3 (M+H)⁺.

Příklad 23

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-3-[2-[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion



K míchanému roztoku 6 mg 21-tosyloxyepothilonu B (8,9 μ mol, 1 ekvivalent) v 1,0 ml dimethylformamidu se pod atmosférou argonu přidá imidazol (4,8 mg, 71 μ mol, 8 ekvivalentů) a uhličitan draselný (12,3 mg, 0,0890 mmol, 10 ekvivalentů). Směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 5 h. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a reakční směs se podrobí chromatografii na silikagelu směsí 1 % triethylaminu, 3 % metha-

nolu v chloroformu s obdržením 1,4 mg (27 %) 21-imidazolin-epothilonu B ve formě čiré olejovité kapaliny.

Hmotnostní spektrometrie (ESI⁺): 574,4 (M+H)⁺.

Příklad přípravy epothilon-20-karbaldehydů 13 popisují následující příklady 24 a 25.

Příklad 24

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(2-Formyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (G₆ = H, G⁹ = O v obecném vzorci IIb)

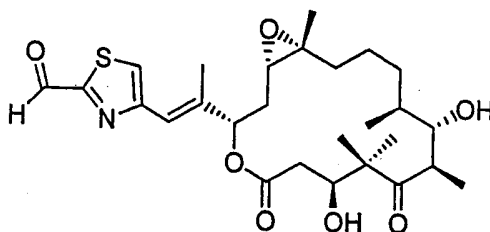
Epothilon E (58 mg (114 μmol), se rozpustí v 1 ml dichlormethanu. V intervalech 10 min se 3x přidává oxid manganičitý (295 mg, 3,4 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 40 min se oxid manganičitý odfiltruje a promyje methanolem. Spojené organické fáze se odpaří do sucha a surový produkt se purifikuje preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií (Nucleosil 100, rozpouštědlo: terc.butylmethylether/hexan s 3 % methanolu). Obdrží se 36 mg (62 %) epothilon-A-20-karbaldehydu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,67 (s, 17-H), 7,53 (s, 19-H), 9,98 (d, 21-H).

HRMS (DCI): C₂₆H₃₇NO₇S: [M+H⁺] vypočítaná hodnota 508,2369, nalezená hodnota 508,2367.

Příklad 25

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-Formyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion



Epothilon F (180 mg, 344 μmol , 1 ekvivalent) se rozpustí v dichlormethanu pod atmosférou argonu. Přidá se oxid manganičitý (900 mg, 10,3 mmol, 30 ekvivalentů) a reakční směs se míchá při teplotě 25 °C pod obu 2 h. Přidá se další oxid manganičitý (400 mg, 4,60 mmol, 13,4 ekvivalentů) a reakční směs se míchá po další dobu 2 h. Směs se zfiltruje celitem, promyje dichlormethanem a odpaří ve vakuu. Surová látka se podrobí chromatografii na silikagleu elucí 50% ethylacetatem v hexanu s obdržením 92 mg (51 %) 21-formyl-epothilonu B ve formě bezbarvé tuhé látky.

Hmotnostní spektrometrie ESI-MS: 522,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Příprava 21-alkylidenepothilonů 15 se popisuje v příkladu 26 níže.

Příklad 26

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-Ethenyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (R = H, G⁶ = G⁸ = Z⁷ = H, G⁷ = CZ⁷ v obecném vzorci IIa)

Methylinstandylid (Fluka), 50 mg, se zpracuje 17 mg methylfosfoniumbromidu a suspenduje v 500 µl absolutního tetrahydrofuranu. Tato dávka se umístí do ultrazvukové lázně na dobu 2 až 3 min a poté se míchá při teplotě místnosti. Když v reakční směsi vznikne jasně žluté zbarvení, přidává se tato suspenze po kapkách do roztoku 15,2 mg (30 µmol) A-aldehydu ve 100 µl absolutního tetrahydrofuranu. Po 1 h se zředí vodou a extrahuje 3x dichlormethanem. Organická fáze se odpaří a vysuší ve vysokém vakuu. Oddělení surové látky se provede preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií (Nucleosil 100, rozpouštědlo: terc.butylmethylether/hexan 1:2 + 1 % methanolu). Tím se izoluje 1,7 mg (11 %) 20-vinylepothilonu A,

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,59 (široký s, 17-H), (7,04), (s, 19-H), 6,86 (dd, 21-H), 6,05 (d, 1'-Hb), 5,55 (d, 1'-Ha).

HRMS (DCI): C₂₇H₃₉NO₆S: [M + H⁺] vypočítaná hodnota 506,2576, nalezená hodnota 506,2589.

Přípravu 21-iminoepothilonů 22 popisuje následující příklad.

Příklad 27

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-

-Dihydroxy-3-[2-[2-(methoxyimino)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion ($R = G^6 = H$, $G^7 = N$, $G^8 = OZ^{10}$, $Z^{10} = Me$ v obecném vzorci IIa)

Pyridin 10 μl (124 μmol) a 113 μl (54 μmol) roztoku O-methylhydroxyamoniumchloridu (40 mg/ml) se přidá k roztoku 25 mg (49 μmol) epothilon-A-21-aldehydu ve 200 μl methanolu. Po míchání směsi po dobu 1 h při teplotě místnosti se rozpouštědlo odpaří a zbytek se vyjme ethylacetatem. Organická fáze se extrahuje jednou vodou a vysuší síranem sodným. Purifikace surové látky se provede preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií (Nucleosil 100, rozpouštědlo: terc.butylmethylether/hexan 1:2 s 1 % methanolu). Získá se tak 9 mg (36 %) (21E) a 7 mg (27 %) (21Z)-21-(N-methoxyimino)epothilonu A.

(21E)-isomer

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,61 (široký s, 17-H), 7,12 (s, 19-H), 8,22 (s, 21-H), 4,01 (s, 1'-H₃).

(21Z)-isomer

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,65 (široký s, 17-H), 7,36 (široký s, 19-H), 7,86 (d, 21-H), 4,15 (s, 1'-H₃).

HRMS (DCI): $C_{27}H_{40}N_2O_7S$: $[M + H^+]$ vypočítaná hodnota 537,2634, nalezená hodnota 537,2637.

Příklad 28

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-

-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(fenylmethyl)-
imino]methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo-
[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

Epothilon-A-21-aldehyd (19 mg, 38 μ mol) se rozpustí
v 1 ml suchého dichlormethanu. Přidají se práškováná moleku-
lární síta 0,4 nm a benzylamin (4,5 mg, 41 μ mol). Reakční
směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 45 min, zfiltru-
je se celitem a odpaří. Purifikace na silikagelu (dichlor-
methan/methanol 95:5) poskytuje 21-benzyliminoepothilon
A (10 mg, 45 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (široký s, 17-H),
7,21 (s, 19-H), 8,46 (s, 21-H), 4,87 (d, 1'-H₂).

Příklad 29

Příklad: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-
-Acetyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]hepta-
dekan-5,9-dion ($G^6 = \text{Me}$, $G^9 = \text{O}$ v obecném vzorci IIb)
a 20-(21,22-epoxyethyl)epothilon A ($G^1 = \text{H}$, G^2 , $G^5 = \text{CH}_2\text{-O}$
v obecném vzorci Ib)

Epothilon-A-21-aldehyd (příklad 28), 10 mg (20 μ mol)
se rozpustí ve 200 μ l dichlormethanu, přidá se přebytek dia-
zomethanu v etheru a směs se míchá při teplotě místnosti. Po
15 min se reakční směs odpaří a oddělí preparativní chroma-
tografií na tenké vrstvě (silikagel 60, rozpouštědlo:
dichlormethan/methanol 95:5). Získá se tak 4,5 mg (44 %)
21-acetylepothilonu A a 1,9 mg (19 %) 20-epoxyethylepo-
thilonu A.

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-Acetyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (široký s, 17-H), 7,45 (s, 19-H), 2,71 (s, 1'-H₃).

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-oxiranyl-4-thiazolyl)ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (široký s, 17-H), 7,09 (s, 19-H), 4,22 (t, 21-H), 3,00 (m, 1'-Ha), 3,23 (dd, 1'-Hb).

Příklad 30

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-3-[2-[2-(2-jodethenyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

Ke 26 mg (49 μmol) jodmethyltrifenylfosfoniumjodidu suspendovanému v 1 ml absolutního tetrahydrofuranu se přidá 49 μl (49 μmol) roztoku sodné soli hexamethyldisilazanu v tetrahydrofuranu. Po míchání po dobu 1 min při teplotě místnosti se směs ochladí na teplotu -78°C , přidá se 14 μl (80 μmol) HMPA a poté roztok 20 mg (40 μmol) epothilon-A-21-aldehydu v 0,2 ml absolutního tetrahydrofuranu. Při téže teplotě se reakční směs míchá po dobu 30 min a poté se přidá 1 ml nasyceného roztoku chloridu amonného.

Po zahřátí na teplotu místnosti se reakční směs extrahuje ethylacetatem, organická vrstva se oddělí, vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Separace se provede preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s obdržením 8,4 mg (34 %) (20Z)-jodvinylvého analogu a 2 mg (8 %) (20E)-jodvinylvého analogu.

E-Isomer

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 6,56 (s, 17-H), 7,07 (s, 19-H), 7,53 (d, 21-H), 7,39 (d, 1'-H),

Z-Isomer

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,63 (široký s, 17-H), 7,21 (s, 19-H), 7,82 (dd, 21-H), 7,03 (d, 1'-H₂).

HR-MS (DCI): $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_6\text{SI}$, $[\text{M}+\text{H}^+]$ vypočítaná hodnota 632,1543, nalezená hodnota 632,1593.

Příklad 31

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-Ethynyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

18,5 μl (131 μmol) diisopropylaminu rozpuštěného v 0,4 ml absolutního tetrahydrofuranu se zpracuje při $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 70 μl (105 μmol) n-buthyllithia v hexanu. Po 1 h při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ se k roztoku přidá 17 mg (27 μmol) (20Z)-jodvinylvého derivátu v 0,5 ml absolutního tetrahydrofuranu. Po 1 h míchání při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ se reakce ukončí přidávkem 2 ml

nasyceného roztoku chloridu amonného. Reakční směs se extrahuje ethylacetatem, organická fáze se odpaří do sucha a oddělí preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií. Výtěžek je 2,4 mg (36 %).

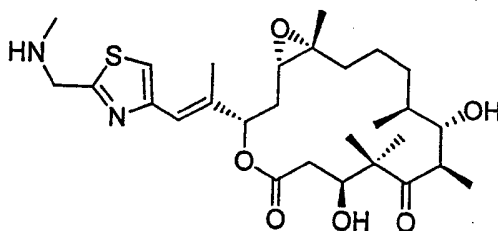
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (široký s, 17-H), 7,15 (s, 19-H), 3,46 (s, 21-H).

HR-MS (DCI): $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{S}$, $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ vypočítaná hodnota 521,2685, nalezená hodnota 521,2696.

Příklady přípravy 21-alkylaminoepothilonů 10 a 11 se popisují v příkladech 32 až 36, které následují.

Příklad 32

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Di-hydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion



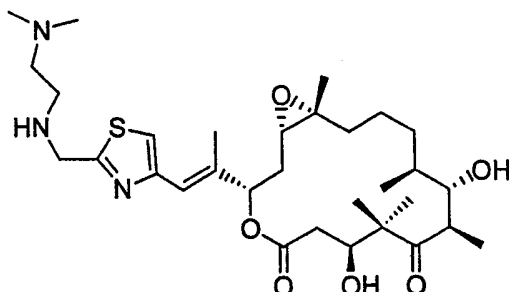
K míchanému roztoku epothilon-B-21-aldehydu (17 mg,

0,033 mmol) ve 2,0 ml acetonitrilu se pod atmosférou argonu při teplotě 0 °C přidá 2,0 M roztok methylaminu (0,16 ml, 0,326 mmol, 10 ekvivalentů). Po 15 min se přidá 6 mg natrium-kyanoborohydridu (0,098 mmol, 3 ekvivalenty) a směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 30 min. Poté se po kapkách přidává kyselina octová do dosažení pH roztoku zhruba 7. Po míchání směsi po dobu další 2 h se přidá 20 ml 28% vodného roztoku hydroxidu amonného. Směs se míchá po dobu 5 min a poté se extrahuje 75 ml ethylacetatu. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Surová látka se poté podrobí chromatografii s použitím silikagelu elucí chloroformem, který obsahuje 1 % triethylaminu a 2 % methanolu, s obdržením 8 mg (47 %) 21-N-methylaminoepothilonu B ve formě zakalené olejovité kapaliny.

Hmotnostní spektrometrie (ESI⁺): 537,4 (M+H)⁺.

Příklad 33

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-
-[[[2-(Dimethylamino)ethyl]amino]methyl]-4-thiazolyl]-1-
-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-
-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

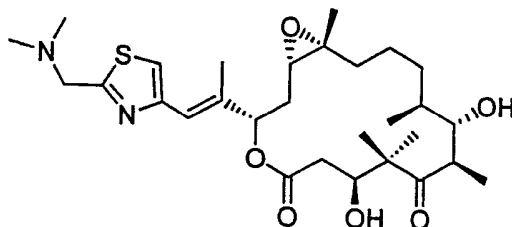


K míchanému roztoku epothilon-B-21-aldehydu (15 mg, 0,029 mmol) ve 2,0 ml acetonitrilu se pod atmosférou argonu při teplotě 25 °C přidá N,N-dimethylethylendiamin (31 μ l, 0,288 mmol, 10 ekvivalentů). Po 10 min se přidá 5 mg natrium-kyanoborohydridu (0,086 mmol, 3 ekvivalenty) a směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 30 min. Poté se po kapkách přidává kyselina octová do dosažení hodnoty pH zhruba 7. Po míchání směsi po dobu dalších 2 h se přidá 20 ml 28% vodného roztoku hydroxidu amonného. Směs se míchá po dobu 5 min a poté se extrahuje 75 ml ethylacetatu. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Surová látka se poté podrobí chromatografii na silikagelu, elucí chloroformem obsahujícím 1 % triethylaminu a 5 % methanolu s obdržením 5,8 mg (34 %) 21-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-aminoepothilonu-B ve formě čiré olejovité kapaliny.

Hmotnostní spektrometrie (ESI⁺): 594,5 (M+H)⁺.

Příklad 34

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[(Dimethylamino)methyl]-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

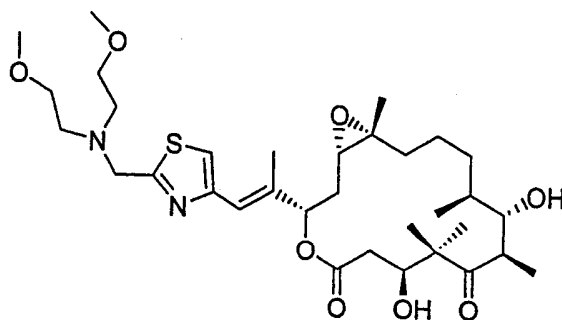


K míchanému roztoku aminu (19 mg, 0,0363 mmol) v 1,0 ml acetonitrilu se pod atmosférou argonu přidá formaldehyd (0,04 ml 37% vodného roztoku, 0,1817 mmol, 5 ekvivalentů) a 7 mg natrium-kyanoborohydridu (0,1089 mmol, 3 ekvivalenty). Směs se míchá po dobu 20 min. Přidá se kyselina octová (1 kapka) a směs se míchá dalších 40 min. Surová reakční směs se nanese přímo na sloupec silikagelu a eluuje chloroformem obsahujícím 1 % triethylaminu a 1 % methanolu s obdržením 2,5 mg (12 %) 21-N-,N-dimethylaminoepothilonu B.

Hmotnostní spektrometrie (ESI⁺): 551,4 (M+H)⁺.

Příklad 35

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[Bis(2-methoxyethyl)amino)methyl]-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion



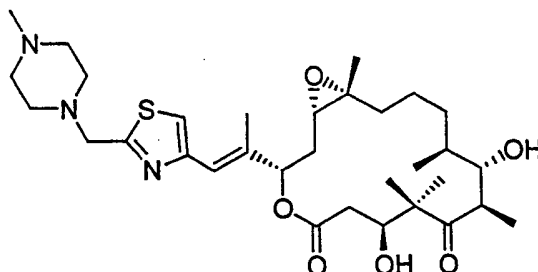
K míchanému roztoku aldehydu (6,8 mg, 0,013 mmol) ve

2,0 ml acetonitrilu se pod atmosférou argonu při teplotě 0 °C přidá bis-(2-methoxyethyl)amin (19 μ l, 0,130 mmol, 10 ekvivalentů). Po 15 min se přidá natrium-kyanoborohydrid (0,039 mmol, 3 ekvivalenty) a směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 30 min. Poté se přidává po kapkách kyselina octová do dosažení pH zhruba 7. Po míchání směsi po dobu dalších 2 h se přidá 10 ml 28% vodného roztoku hydroxidu amonného. Směs se míchá po dobu 5 min a poté se extrahuje 75 ml ethylacetatu. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Surová látka se poté podrobí chromatografii s použitím silikagelu eluovaného chloroformem obsahujícím 1 % triethylaminu a 1 % methanolu s obdržením 5,6 ml (67 %) 21-(bis-2-methoxyethyl)aminoepothilonu B ve formě olejovité kapaliny.

Hmotnostní spektrometrie (ESI⁺): 639,5 (M+H)⁺.

Příklad 36

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Di-hydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion



K míchanému roztoku aldehydu (11 mg, 0,0211 mmol) v 1,0 ml acetonitrilu se pod atmosférou argonu přidá 1-methylpiperazin (21 mg, 0,2109 mmol, 10 ekvivalentů) a natrium-kyanoborohydrid (4 mg, 0,0633 mmol, 3 ekvivalenty). Směs se ponechá míchat po dobu 20 min. Poté se po kapkách přidává kyselina octová do dosažení pH roztoku zhruba 7. Po míchání směsi po dobu dalších 2 h se přidá 10 ml 28% vodného roztoku hydroxidu amonného. Směs se extrahuje dichlormethanem (2x75 ml). Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Surová látka se poté podrobí chromatografii na silikagelu elucí chloroformem obsahujícím 1 % triethylaminu a 5 % methanolu s obdržením 10,7 mg (84 %) 21-(N-methylpiperazin)aminoepothilonu B ve formě bílé pě-
nivé olejovité kapaliny.

Hmotnostní spektrometrie (ESI⁺): 606,4 (M+H)⁺.

Příklad 37

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-
-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-5,9-dioxo-4,17-
-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-3-yl)-1-propenyl]-2-
-thiazolkarboxylová kyselina (G⁶ = OZ⁵, Z⁵ = H, G⁹ = O v
obecném vzorci IIb)

Methylester [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-
-4-[2-(7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-5,9-dioxo-
-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-3-yl)-1-propenyl]-
-2-thiazolkarboxylové kyseliny (G⁶ = OZ⁵, Z⁵ = Me, G⁹
= O v obecném vzorci IIb)

Epothilon-A-21-aldehyd (8,0 mg, 16 μmol) se rozpustí ve 300 μl směsi tetrahydrofuran/voda (9:1) a přidá se 24,0 mg (194 μmol) oxidu stříbrného. Reakční směs se míchá po dobu 12 h při teplotě místnosti. Poté se rozpouštědlo odpaří a zbytek se vyjme ethylacetatem. Odpaření rozpouštědla poskytuje nestabilní karboxylovou kyselinu, kterou lze charakterizovat pomocí HPLC/ESI-MS: retenční čas $t_r = 13,8$ min, $m/z = 522$ $(\text{M}-\text{H})^-$ (silikagel, acetonitril/10 mM pufr octanu amonného, gradient 10:90 až 45:55). Je výhodné organickou fází neodpařovat, ale promýt dvakrát 0,1% roztokem kyseliny chlorovodíkové a jednou vodou a poté zpracovat přebytkem diazomethanu. Směs se míchá po dobu 10 min při teplotě místnosti. Po odpaření rozpouštědla se surový produkt purifikuje preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií (Nucleosil 100, rozpouštědlo terc.butylmethylether/hexan 1:2 s 1 % methanolu), při které se obdrží 2,5 mg (30 %) methyl-esteru epothilon-A-21-karboxylové kyseliny.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (široký s, 17-H), 7,42 (s, 19-H), 4,00 (s, 1'- H_3).

HRMS (DCI): $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_8\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}^+]$ vypočítaná hodnota 537,2396, nalezená hodnota 537,2408.

Příklad 38

Biologická charakterizace epothilonových derivátů

Cytostatická aktivita

Epothilonové deriváty inhibují růst savčích buněčných kultur a také buněčných linií, které jsou rezistentní na jiná cytostatika.

Inhibice růstu transformovaných buněk, buněčných linií myšího a lidského karcinomu a leukémie

Na mikrotitračních deskách se měří následující buněčné linie: L929 (DSM ACC 2), fibroblasty myší pojivové tkáně, KB-3.1 (DMS ACC 158), lidský karcinom děložního hrdla, KB-V1 (DMS ACC 149), lidský karcinom děložního hrdla rezistentní na více léků, PC-3 (ATCC CRL 1435), lidský adenokarcinom prostaty, SK-OV-3 (ATCC HTB-77), lidský adenokarcinom vaječníků, A-549 (DSM ACCC 107), lidský karcinom plic, K-562 (ATCC CCL-243), lidská chronická myelogenní leukémie, U-937 (DSM ACC 5), lidský histiocytární lymfom. Tyto buněčné linie pocházejí od DSM (German Collection of Microorganisms a Cell Cultures), Braunschweig, SRN, nebo ATCC (American Type Culture Collection), Rockville, MD, USA.

Alikvoty suspendovaných buněk (50000/ml), se přidávají k seriovým ředěním inhibitoru. Jako parametr růstu se měří redukce MTT 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-difenyl-tetrazoliumbromidu nebo v případě leukemických buněk WST-1 (Boehringer Mannheim, SRN) po inkubační době 5 d. Výsledné hodnoty se vztahují ke kontrolním buňkám, ke kterým se přidává pouze rozpouštědlo methanol. Tyto hodnoty se považují za 100 %. IC50 (koncentrace způsobující snížení růstu o 50 %) se odvozuje z křivek inhibice (procento redukce MTT v závislosti na koncentraci inhibitoru).

08.10.01

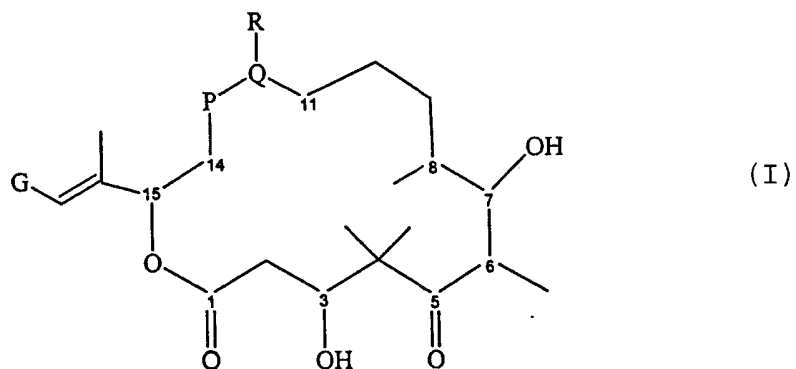
Sloučenina	L929 myší	KB-3.1 děložní hrdlo	KB-VI* děložní hrdlo	PC-3 pros- tata	SK-OV-3 vaječ- níky	A-549 plíce	K-562/U- -937 leukémie
IC ₅₀ [ng/ml]							
21-chlorepo A [3]	170	60	8			10	12 (K- 562)
epo-A-20-karb- aldoxim [22a]	7						
epo-A-20-karb- aldehydhydra- zon	12						
21-azidoepo A [22b]	6						
21-aminoepo A [9]	8	4	30	3	4		3 (U-937)
20-vinylepo A [15]	3	3	3	0,4	1		1,5 (U- 937)
21-azidoepo B [7]	0,6	0,5	0,5	0,4			
21-aminoepo B [9]	0,5	0,4	1,5	1,5			

*Multirezistentní buněčná linie

JUDr. Petr Kalenský
advokát

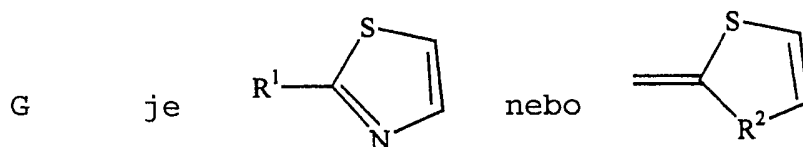
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



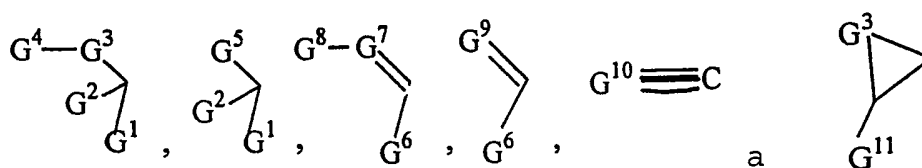
ve kterém

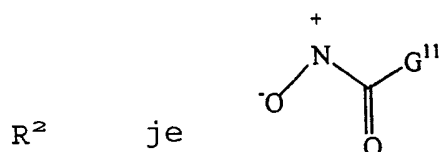
P-Q je dvojice atomů uhlíku spojených dvojnou vazbou nebo epoxidová skupina,



R se volí z případů atom vodíku, alkylová skupina a substituovaná alkylová skupina,

R₁ se volí z případů





- G^1 se zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupina, alkylová skupina a substituovaná alkylová skupina,
- G^2 se zvolí z případů atom vodíku, alkylová skupina a substituovaná alkylová skupina,
- G^3 se zvolí z případů atom kyslíku, atom síry a skupina NZ^1 ,
- G^4 se zvolí z případů atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina OZ^2 , NZ^2Z^3 , Z^2CO , Z^4SO_2 a případně substituovaná glykosylová skupina,
- G^5 se zvolí z případů atom halogenu, skupina N_3 , NCS , SH , CN , NC , $N(Z^1)_3^+$ a heteroarylová skupina,
- G^6 se zvolí z případů atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina CF_3 , OZ^5 , SZ^5 a NZ^5Z^6 ,
- G^7 se zvolí z případů CZ^7 a atom dusíku,
- G^8 se zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, skupina OZ^{10} , SZ^{10} , $NZ^{10}Z^{11}$,
- G^9 se zvolí z případů atom kyslíku, atom síry, skupina

-NH-NH- a -N=N-,

G^{10} se zvolí z případů atom dusíku a skupina CZ^{12} ,

G^{11} se zvolí z případů aminoskupina, substituovaná aminoskupina, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina a substituovaná arylová skupina,

Z^1 , Z^6 , Z^9 a Z^{11} se navzájem nezávisle zvolí z případů atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina a substituovaná acylová skupina,

Z^2 se zvolí z případů atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina a heterocyklická skupina,

Z^3 , Z^5 , Z^8 a Z^{10} se navzájem nezávisle zvolí z případů atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina, substituovaná acylová skupina, arylová skupina a substituovaná arylová skupina,

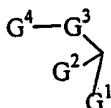
Z^4 se zvolí z případů alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina a heterocyklická skupina,

Z^7 se zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, skupina OZ^8 , SZ^8 a NZ^8Z^9 a

Z^{12} se zvolí z případů atom vodíku, atom halogenu, alky-

lová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina a substituovaná arylová skupina

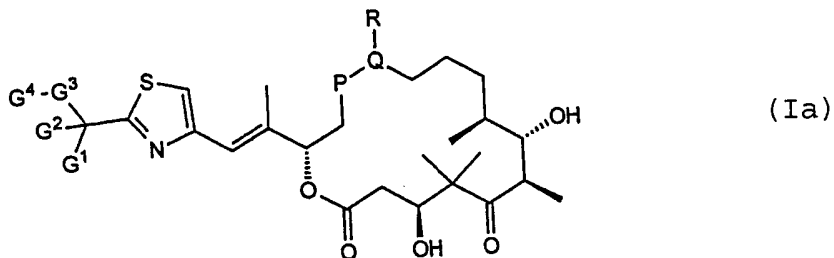
s podmínkou, že když $R^1 =$



G^1 , G^2 , G^3 nemohou mít současně následující významy:

G^1 a $G^2 = H$, $G^3 = O$ a $G^4 = H$ nebo $Z^2C=O$, kde $Z^2 =$ alkylová skupina.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce Ia



ve kterém

P-Q jsou dva atomy uhlíku spojené dvojnou vazbou nebo epoxidová skupina,

R je atom vodíku nebo methylová skupina,

- G^1 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina nebo atom halogenu,
- G^2 je atom vodíku, alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina,
- G^3 je atom kyslíku, atom síry nebo skupina NZ^1 ,
- Z^1 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina nebo substituovaná acylová skupina a G^4 je atom vodíku, alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina, skupina OZ^2 , NZ^2Z^3 , $Z^2C=O$, Z^2SO_4 nebo případně substituovaná glykosylová skupina, kde
- Z^2 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina nebo heterocyklická skupina,
- Z^3 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina nebo substituovaná acylová skupina a
- Z^4 je alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, substituovaná arylová skupina nebo heterocyklická skupina,

s podmínkou, že G^1 , G^2 , G^3 a G^4 nemohou mít současně následující významy: G^1 a G^2 = atom vodíku, G^3 = atom kyslíku a G^4 = atom vodíku nebo $Z^2C=O$, kde Z^2 = alkylová skupina.

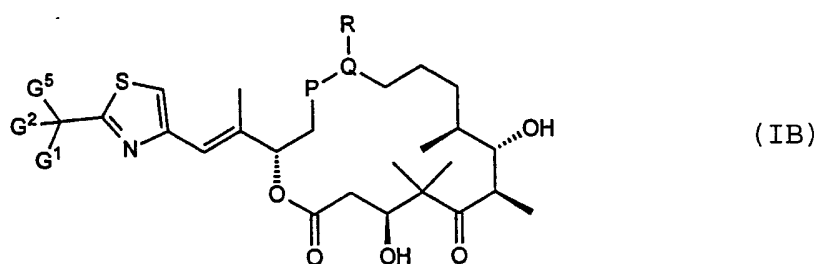
3. Sloučenina podle nároku 2, ve které G^3 je atom

kyslíku.

4. Sloučenina podle nároku 2, ve které G^3 je atom síry.

5. Sloučenina podle nároku 2, ve které G^3 je skupina NZ^1 .

6. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce IB



ve kterém

P-Q jsou 2 atomy uhlíku spojené dvojnou vazbou nebo epoxidová skupina,

R je atom vodíku nebo methylová skupina,

G^1 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina nebo atom halogenu,

G^2 je atom vodíku, alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina a

G^5 je atom halogenu, skupina N_3 , skupina NCS, skupina SH, skupina CN, skupina NC nebo heterocyklická skupina.

7. Sloučenina podle nároku 6, ve které G^5 je skupina N_3 .

8. Sloučenina podle nároku 6, ve které G^5 je skupina NCS.

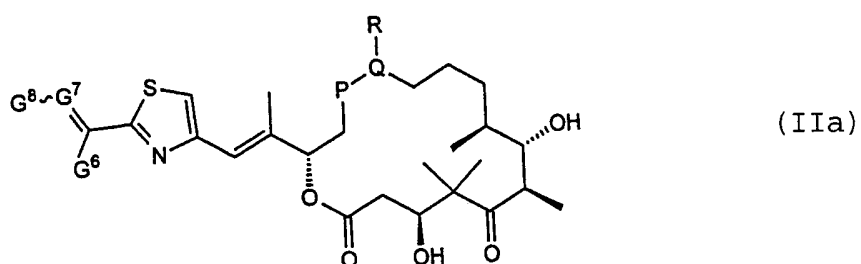
9. Sloučenina podle nároku 6, ve které G^5 je skupina SH.

10. Sloučenina podle nároku 6, ve které G^5 je skupina CN.

11. Sloučenina podle nároku 6, ve které G^5 je skupina NC.

12. Sloučenina podle nároku 6, ve které G^5 je heterocyklická skupina.

13. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce IIa



ve kterém

P-Q je dvojice atomů uhlíku spojených dvojnou vazbou nebo epoxidová skupina,

R je atom vodíku nebo methylová skupina,

G⁶ je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina nebo skupina CF₃, OZ⁵, SZ⁵ nebo NZ⁵Z⁶, ve kterých

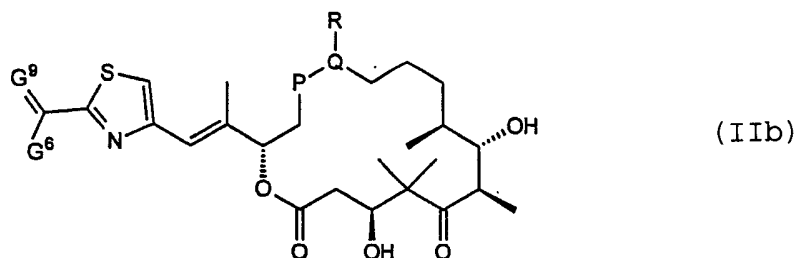
Z⁵ je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina nebo substituovaná acylová skupina a

Z⁶ je atom vodíku, alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina,

G⁷ je skupina CZ⁷ nebo atom vodíku, kde

- Z^7 je atom vodíku nebo atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina nebo substituovaná arylová skupina nebo skupina OZ^8 , SZ^8 nebo NZ^8Z^9 , ve které Z^8 je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina nebo substituovaná acylová skupina a
- Z^9 je atom vodíku nebo alkylová skupina a G^8 je atom vodíku nebo atom halogenu, alkylová skupina nebo skupina OZ^{10} , SZ^{10} nebo $NZ^{10}Z^{11}$, ve kterých
- Z^{10} je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina, substituovaná acylová skupina, arylová skupina nebo substituovaná arylová skupina a
- Z^{11} je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina nebo substituovaná acylová skupina.

14. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce IIb



ve kterém

P-Q je dvojice atomů uhlíku spojených dvojnou vazbou nebo expoxidová skupina,

R je atom vodíku nebo methylová skupina,

G⁶ je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina nebo skupina CF₃, OZ⁵, SZ⁵ nebo NZ⁵Z⁶, ve kterých

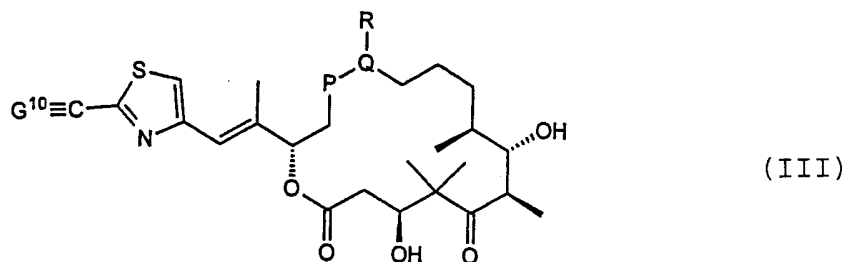
Z⁵ je atom vodíku, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, acylová skupina nebo substituovaná acylová skupina a

Z⁶ je atom vodíku, alkylová skupina nebo substituovaná alkylová skupina a

G⁹ je atom kyslíku nebo atom síry nebo skupina -N=N.

15. Sloučenina podle nároku 14, ve které G⁹ je atom kyslíku.

16. Sloučenina podle nároku I obecného vzorce III



ve kterém

P-Q je dvojice atomů uhlíku spojená dvojnou vazbou nebo expoxidová skupina,

R je atom vodíku nebo methylová skupina,

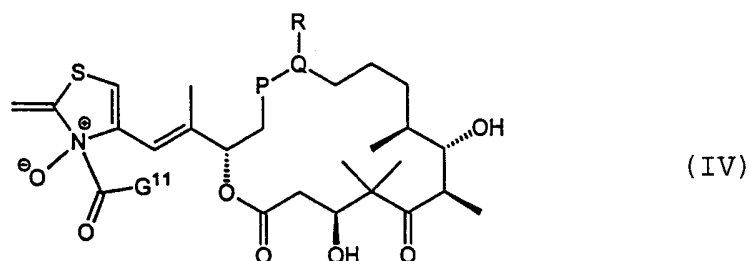
G¹⁰ je atom dusíku nebo skupina CZ¹², ve které

Z¹² je atom vodíku nebo atom halogenu, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina nebo substituovaná arylová skupina.

17. Sloučenina podle nároku 16, ve které G¹⁰ je atom dusíku.

18. Sloučenina podle nároku 16, ve které G¹⁰ je skupina CZ¹².

19. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce IV



ve kterém

P-Q je dvojice atomů uhlíku spojených dvojnou vazbou nebo expoxidová skupina,

R je atom vodíku nebo methylová skupina a

G¹¹ je aminoskupina, substituovaná aminoskupina, alkylová skupina, substituovaná alkylová skupina, arylová skupina nebo substituovaná arylová skupina.

20. Sloučenina zvolená z následujícího seznamu sloučenin

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Azido-methyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12ER*,16S*]]-3-[2-[2-(Amino-methyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-

heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[[(1,1-Dimethylethoxy)karbonyl]amino]methyl]-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-[[[(1,1-Dimethylethoxy)karbonyl]amino]methyl]-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-1-oxa-13(Z)-cyklohexadecen-2,6-dion

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-1-oxa-13(Z)-cyklohexadecen-2,6-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(pentanoyloxy)-methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(naftoyloxy)-methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-3-[2-[2-[[[(2-methoxyethoxy)acetyloxy]methyl]-1-methyl-4-thiazolyl]ethenyl]-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[(N-propionylamino)-

methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-
heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(3-Acetyl-
-2,3-dihydro-2-methylen-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-
-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo-
[14.1.0]heptadekan-5,9-dion-N-oxid

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-3-[2-[2-(methoxymethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-
-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]hepta-
dekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-[2-(fenoxymethyl)-
-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-
-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[(Ethyl-
thio)methyl]-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-
-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]hepta-
dekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-
-(Ethoxymethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-
-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo-
-[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(2,3,4-
6-tetraacetyl-alfa-glukosyloxy)methyl]-4-thiazolyl]-
ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(2',3',4',-
6'-tetraacetyl-beta-glukosyloxy)methyl]-4-thiazolyl]-
ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(6'-acetyl-
-alfa-glukosyloxy)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-
-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(p-toluen-
sulfonyloxy)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo-
[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-
-(Brommethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-
-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo-
[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[5-
-(Brom-2-methyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-
-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo-
[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-
-(Kyanomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-
-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo-
[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(Kyanomethyl)-4-
-thiazolyl]-1-methylethenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-
-pentamethyl-1-oxa-13(Z)cyklohexadecen-2,6-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-3-[2-[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-4-thiazolyl]-1-methyl-
ethenyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo-
[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-Formyl-
-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-
-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-
-(2-Formyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-
-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-
heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-
-Ethenyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-
heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-3-[2-[2-(methoxyimino)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-
-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-
heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(fenyl-
methyl)imino]methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabi-
cyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-
-Acetyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-

heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-oxiranyl-4-
-thiazolyl)ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-
-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-3-[2-[2-(2-jodethenyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-
-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-
-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-
-Ethynyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-
-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Di-
hydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-[2-
-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabi-
cyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-
-[[[2-(Dimethylamino)ethyl]amino]methyl]-4-thiazolyl]-1-
-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-
-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-
-[(Dimethylamino)methyl]-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-
-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabi-
cyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-

- [[Bis(2-methoxyethyl)amino]methyl]-4-thiazolyl]-1-methyl-ethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

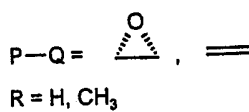
[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-3-yl)-1-propenyl]-2-thiazolkarboxylová kyselina

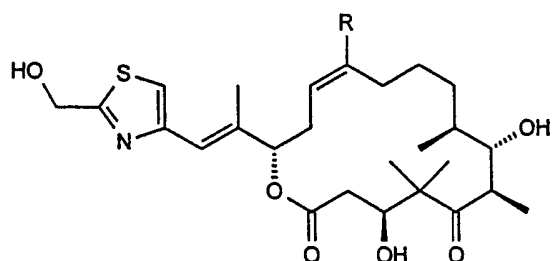
Methylester [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-(7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-3-yl)-1-propenyl]-2-thiazolkarboxylové kyseliny

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a hydráty.

21. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce 9 odpovídající obecnému vzorci Ia, ve kterém G^1 a G^2 jsou atomy vodíku, G^3 je skupina NZ^1 a Z^1 a G^4 jsou atomy vodíku,

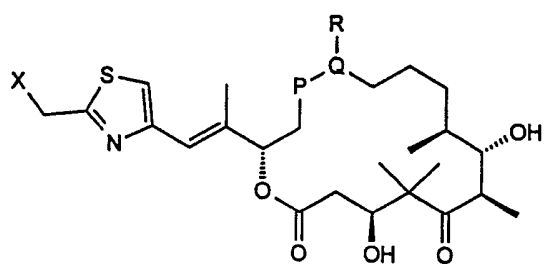


(4)

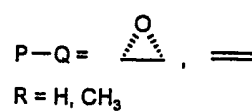


(5)

se nejprve aktivuje a poté se podrobí nukleofilnímu vytěsnění s obdržením sloučeniny obecného vzorce 7



X = N₃, N=C=S, SH, CN, NC



(7)

a výsledná sloučenina obecného vzorce 7 se redukuje s vytvořením sloučeniny obecného vzorce 9, ve kterém P-Q je CH=C nebo CH...C, kde ... je jednoduchá vazba C-C s epoxidovým O-můstkem, R = atom vodíku nebo methylová skupina a X = N₃.

22. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se (i) provede aktivace pomocí TosHal (Hal = chlor, brom nebo jod) a pyridinu a nukleofilní vytěsnění nitridem sodným nebo (ii) se provede aktivace a nukleofilní vytěsnění diazabicykloundecenem (DBU) a difenylfosforylazidem (DPPA).

23. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se redukce provede (i) hydrogenací Lindlarovým katalyzátorem nebo (ii) fosfinem.

24. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou složku určité množství alespoň jedné sloučeniny zvolené ze skupiny zahrnující sloučeninu obecného vzorce podle nároku 1, sloučeninu obecného vzorce Ia podle nároku 2, sloučeninu obecného vzorce Ib podle nároku 6, sloučeninu obecného vzorce IIa podle nároku 13, sloučeninu podle obecného vzorce IIb podle nároku 14, sloučeninu obecného vzorce III podle nároku 16, sloučeninu obecného vzorce IV podle nároku 19 a některou farmaceuticky přijatelnou sůl těchto sloučenin a jednu či více farmaceuticky přijatelných nosných látek, pomocných látek nebo zředovacích prostředků.

25. Farmaceutický prostředek podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou složku určité množství alespoň jedné sloučeniny, která

je protinádorovým či cytotoxickým prostředkem.

26. Farmaceutický prostředek podle nároku 25,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se tento protinádo-
rový či cytotoxický prostředek volí ze sloučenin podle ná-
sledujícího seznamu

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Azido-
methyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-
-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-
heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12ER*,16S*]]-3-[2-[2-(Amino-
methyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-
-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-
heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[[(1,1-
-Dimethylethoxy)karbonyl]amino]methyl]-4-thiazolyl]-1-
-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-
-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-[[[(1,1-
-Dimethylethoxy)karbonyl]amino]methyl]-4-thiazolyl]-1-
-methylethenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-
-1-oxa-13(Z)-cyklohexadecen-2,6-dion

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(Aminomethyl)-
-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-
-pentamethyl-1-oxa-13(Z)-cyklohexadecen-2,6-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(pentanoyloxy)-

methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-
heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(naftoyloxy)-
methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-
heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-3-[2-[2-[[2-methoxyethoxy)acetyloxy]methyl]-1-methyl-
-4-thiazolyl]ethenyl]-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxa-
bicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[(N-propionylamino)-
methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-
heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(3-Acetyl-
-2,3-dihydro-2-methylen-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-
-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo-
[14.1.0]heptadekan-5,9-dion-N-oxid

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-3-[2-[2-(methoxymethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-
-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]hepta-
dekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-[2-(fenoxymethyl)-
-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-
-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[(Ethylthio)methyl]-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Ethoxymethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(2,3,4-6-tetraacetyl-alfa-glukosyloxy)methyl]-4-thiazolyl]-ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(2',3',4',-6'-tetraacetyl-beta-glukosyloxy)methyl]-4-thiazolyl]-ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(6'-acetyl-alfa-glukosyloxy)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(p-toluen-sulfonyloxy)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabicyklo-[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Brommethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo-

[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[5-(Brom-2-methyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo-
[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Kyanomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo-
[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(Kyanomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-1-oxa-13(Z)cyklohexadecen-2,6-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-3-[2-[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo-
[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-Formyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-Formyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-Ethenyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-

heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-3-[2-[2-(methoxyimino)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-
-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-
heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(fenyl-
methyl)imino]methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabi-
cyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-
-Acetyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]-
heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-oxiranyl-4-
-thiazolyl)ethenyl]-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-
-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-
-3-[2-[2-(2-jodethenyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-
-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-
-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-
-Ethynyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-
-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-
-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Di-

hydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-[2-
-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-dioxabi-
cyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-
-[[2-(Dimethylamino)ethyl]amino]methyl]-4-thiazolyl]-1-
-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-
-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-
-[(Dimethylamino)methyl]-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-
-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabi-
cyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-
-[[Bis(2-methoxyethyl)amino]methyl]-4-thiazolyl]-1-methyl-
ethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-di-
oxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Di-
hydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-[2-[(4-
-methyl-1-piperazinyl)methyl]-4-thiazolyl]ethenyl]-4,17-di-
oxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-
-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-5,9-dioxo-4,17-
-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-3-yl)-1-propenyl]-2-
-thiazolkarboxylová kyselina

Methylester [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-
-4-[2-(7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-
-5,9-dioxo-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-3-yl)-1-
-propenyl]-2-thiazolkarboxylové kyseliny

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a hydráty.

27. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 24 pro léčení rakoviny a dalších proliferálních onemocnění.

28. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 24 pro inhibici angiogenese.

29. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 24 pro indukci apoptosy.

30. Použití farmaceutického prostředku pro léčení rakoviny nebo jiných proliferálních onemocnění podle nároku 27 současně nebo postupně s dalším terapeutickým prostředkem použitelným pro léčení rakoviny nebo dalšího proliferálního onemocnění.

JUDr. Petr Kalenský
advokát