



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2001129501/04, 02.02.2001
 (24) Дата начала действия патента: 02.02.2001
 (30) Приоритет: 02.02.2000 US 60/179782
 (43) Дата публикации заявки: 10.07.2003
 (45) Опубликовано: 20.10.2005 Бюл. № 29
 (56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP 0534709, 31.03.1993. WO 9732578, 12.09.1997. RU 2137764, 20.09.1999.
 (85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 02.11.2001
 (86) Заявка РСТ: US 01/03623 (02.02.2001)
 (87) Публикация РСТ: WO 01/57032 (09.08.2001)

Адрес для переписки:
 129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):
 ХОЛТОН Роберт А. (US)
 (73) Патентообладатель(ли):
 ФЛОРИДА СТЕЙТ ЮНИВЕРСИТИ РИСЕРЧ
 ФАУНДЕЙШН, ИНК. (US)

(54) ТАКСАНЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБ ИНГИБИРОВАНИЯ

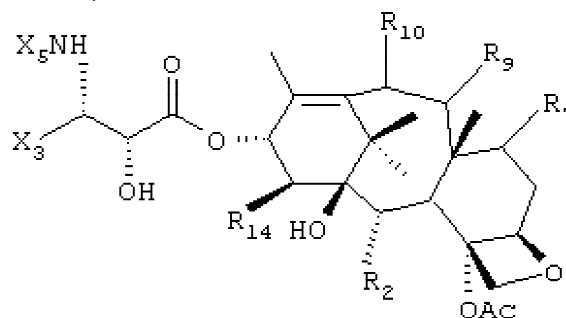
Опубликовано на CD-ROM: MIMOSA RBI 2005/29D

RBI200529D

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым таксанам общей формулы 1, где R^2 - бензоилокси, R^7 - OH, R_9 - кето-, R_{10} - $R_{10a}COO$ -, R_{10a} - (C_2-C_6) -алкил, (C_2-C_6) -алкенил, (C_3-C_6) -циклоалкил или 5-6-членная гетероароматическая группа, где гетероатом - O, S или N; R_{14} - H, X_3 - (C_2-C_6) -алкил, (C_2-C_6) -алкенил, (C_3-C_6) -циклоалкил, фенил, возможно замещенный NO_2 , 5-6-членная гетероароматическая группа, где гетероатом - O, S или N; X_5 - COX_{10} , $-COOX_{10}$; X_{10} - (C_2-C_6) -алкил, (C_2-C_6) -алкенил, (C_3-C_6) -циклоалкил, фенил или 5-6-членная гетероароматическая группа, где

гетероатом - O, S, N; Ac - ацетил. Соединения проявляют противоопухолевую активность. 5 н. и 63 з.п. ф-лы, 4 табл.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 262 506** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 409/12, A 61 K**
31/335, A 61 P 35/00

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2001129501/04, 02.02.2001**

(24) Effective date for property rights: **02.02.2001**

(30) Priority: **02.02.2000 US 60/179782**

(43) Application published: **10.07.2003**

(45) Date of publication: **20.10.2005 Bull. 29**

(85) Commencement of national phase: **02.11.2001**

(86) PCT application:
US 01/03623 (02.02.2001)

(87) PCT publication:
WO 01/57032 (09.08.2001)

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):
KhOLTON Robert A. (US)

(73) Proprietor(s):
**FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH
FOUNDATIONS, INC. (US)**

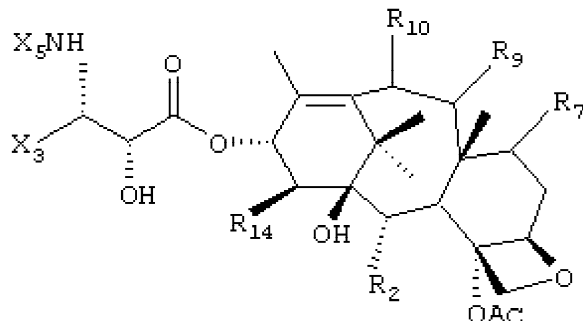
(54) TAXANES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, METHOD FOR INHIBITION

Published on CD-ROM: **MIMOSA RBI 2005/29D** **RBI200529D**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, oncology, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to new taxanes of the general formula (I)



wherein R_2 means benzoyloxy-group; R_7 means hydroxyl (OH); R_9 means keto-group;

R_{10} means $R_{10a}COO-$; R_{10} means (C_2-C_6) -alkyl, (C_2-C_6) -alkenyl, (C_3-C_6) -cycloalkyl or 5-6-membered heteroaromatic group wherein heteroatom represents oxygen atom (O), sulfur atom (S) or nitrogen atom (N); R_{14} means hydrogen atom (H); X_3 means (C_2-C_6) -alkyl, (C_2-C_6) -alkenyl, (C_3-C_6) -cycloalkyl, phenyl substituted possibly with nitro-group ($-NO_2$), 5-6-membered heteroaromatic group wherein heteroatom represents O, S or N; X_5 means $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$; X_{10} means (C_2-C_6) -alkyl, (C_2-C_6) -alkenyl, (C_3-C_6) -cycloalkyl, phenyl or 5-6-membered heteroaromatic group wherein heteroatom represents O, S, N; Ac means acetyl. Compounds of the formula (I) elicit antitumor activity.

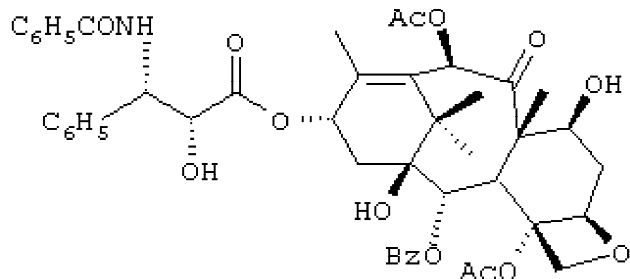
EFFECT: valuable medicinal properties of compounds.

68 cl, 1 tbl, 6 ex

Предпосылки создания изобретения

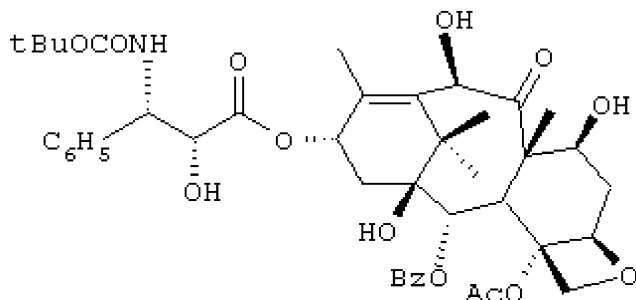
Настоящее изобретение относится к новым таксанам, которые исключительно полезны в качестве противоопухолевых средств.

Таксановое семейство терпенов, членами которого являются баккатин-III и таксол, представляет большой интерес как в биологической, так и в химической области. Сам таксол используют в качестве противоракового химиотерапевтического средства, и он обладает широким диапазоном ингибирующей опухоли активности. Таксол имеет 2' R, 3'S-конфигурацию и имеет следующую структурную формулу:



где Ac означает ацетил.

Colin и др. в патенте США 4814470 сообщают, что некоторые аналоги таксола обладают значительно большей активностью, чем таксол. Один из этих аналогов, обычно называемый доцетаксел, имеет следующую структурную формулу:



Хотя таксол и доцетаксел являются полезными химиотерапевтическими средствами, существуют ограничения в отношении их эффективности, включая ограниченную эффективность против некоторых типов раковых заболеваний и токсичность в отношении субъектов при введении в различных дозах. Следовательно, по-прежнему существует потребность в других химиотерапевтических средствах с повышенной эффективностью и меньшей токсичностью.

Краткое изложение сущности изобретения

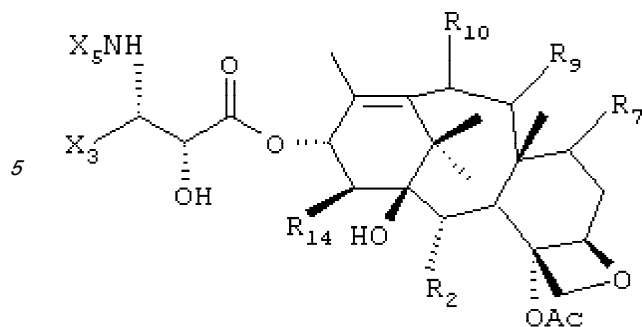
К числу объектов настоящего изобретения относится получение таксанов, которые имеют преимущества по сравнению с таксолом и доцетакселом в отношении эффективности в качестве противоопухолевых средств и токсичности. В общем, эти таксаны имеют сложноэфирный заместитель, отличный от формиата, ацетата и гетерозамещенного ацетата у C-10 атома углерода, гидроксильный заместитель у C-7 атома углерода и ряд заместителей у C-3' атома углерода.

Следовательно, кратко говоря, настоящее изобретение относится к таксану как таковому, к фармацевтическим композициям, включающим таксан и фармацевтически приемлемый носитель, и способам введения.

Другие объекты и признаки настоящего изобретения будут видны и понятны из дальнейшего описания.

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления изобретения

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, таксаны соответствуют структуре (1):



где:

R_2 означает ацилоксигруппу;

R_7 означает гидроксигруппу;

R_9 означает кетогруппу, гидроксигруппу; или ацилоксигруппу;

R_{10} означает $R_{10a}COO-$;

R_{10a} означает углеводородный остаток, замещенный углеводородный остаток или гетероциклический остаток, где вышеуказанный углеводородный остаток или замещенный углеводородный остаток содержит атомы углерода в альфа- и бета-положениях по отношению к атому углерода, заместителем у которого является R_{10a} ;

R_{14} означает гидридную группу или гидроксигруппу;

X_3 означает замещенный или незамещенный алкил, алкенил, алкинил, фенил или гетероциклический остаток, где алкил состоит из, по меньшей мере, двух атомов углерода;

X_5 означает $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ или $-CONHX_{10}$;

X_{10} означает углеводородный остаток, замещенный углеводородный остаток или гетероциклический остаток;

Ac означает ацетил; и

R_7 , R_9 и R_{10} независимо имеют пространственную альфа- или бета-конфигурацию.

Согласно одному варианту осуществления, R_2 означает сложноэфирную группу ($R_{2a}C(O)O-$), карбаматную группу ($R_{2a}R_{2b}NC(O)O-$), карбонатную группу ($R_{2a}OC(O)O-$) или тиокарбаматную группу ($R_{2a}SC(O)O-$), где R_{2a} и R_{2b} независимо означают атом водорода, углеводородный остаток, замещенный углеводородный остаток или гетероциклический остаток. Согласно предпочтительному варианту осуществления, R_2 означает сложноэфирную группу ($R_{2a}C(O)O-$), где R_{2a} означает арил или гетероароматический остаток. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, R_2 означает сложноэфирную группу ($R_{2a}C(O)O-$), где R_{2a} означает замещенный или незамещенный фенил, фурил, тиенил или пиридил. Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления, R_2 означает бензоилоксигруппу.

В то время как согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения R_9 означает кетогруппу, в других вариантах осуществления R_9 может иметь пространственную альфа- или бета-конфигурацию, предпочтительно пространственную бета-конфигурацию, и может быть, например, α - или β -гидроксилем или α - или β -ацилоксигруппой. Например, когда R_9 означает ацилоксигруппу, он может быть сложноэфирной группой ($R_{9a}C(O)O-$), карбаматной группой ($R_{9a}R_{9b}NC(O)O-$), карбонатной группой ($R_{9a}OC(O)O-$) или тиокарбаматной группой ($R_{9a}SC(O)O-$), где R_{9a} и R_{9b} независимо означают атом водорода, углеводородный остаток, замещенный углеводородный остаток или гетероциклический остаток. Если R_9 представляет собой сложноэфирную группу ($R_{9a}C(O)O-$), то R_{9a} означает замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероароматический остаток. Еще более предпочтительно R_9 представляет собой сложноэфирную группу ($R_{9a}C(O)O-$), где R_{9a} означает замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный фурил, замещенный или незамещенный тиенил или замещенный или незамещенный пиридил. Согласно одному варианту осуществления, R_{9a} представляет собой ($R_{9a}C(O)O-$), где R_{9a} означает метил, этил, пропил (линейный, разветвленный или циклический), бутил

(линейный, разветвленный или циклический), пентил (линейный, разветвленный или циклический) или гексил (линейный, разветвленный или циклический). Согласно, другому варианту осуществления, R_9 представляет собой ($R_{9a}C(O)O-$), где R_{9a} означает замещенный метил, замещенный этил, замещенный пропил (линейный, разветвленный или циклический), замещенный бутил (линейный, разветвленный или циклический), замещенный пентил (линейный, разветвленный или циклический) или замещенный гексил (линейный, разветвленный или циклический), где заместитель (заместители) выбирают из группы, состоящей из гетероциклического остатка, алкоксила, алкеноксигруппы, алкиноксигруппы, арилоксигруппы, гидроксила, защищенного гидроксила; кето-, ацилокси-, нитро-, amino-, амидогруппы; тиольной, кетальной, ацетальной, сложноэфирной и простой эфирной групп, но не содержащих фосфора.

Согласно одному варианту осуществления, R_{10} представляет собой $R_{10a}COO-$, где R_{10a} означает (i) замещенный или незамещенный (C_2-C_8)-алкил (линейный, разветвленный или циклический), такой, как этил, пропил, бутил, пентил или гексил; (ii) замещенный или незамещенный (C_2-C_8)-алкенил (линейный, разветвленный или циклический), такой, как этенил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил; (iii) замещенный или незамещенный (C_2-C_8)-алкинил (линейный или разветвленный), такой, как этинил, пропинил, бутинил, пентинил или гексинил; (iv) замещенный или незамещенный фенил; или (v) замещенный или незамещенный гетероароматический остаток, такой, как фурил, тиенил или пиридил. Заместители могут быть углеводородными или любыми, содержащими гетероатом заместителями, называемыми в настоящем описании как замещенный углеводородный остаток. Согласно предпочтительному варианту осуществления, R_{10a} означает этил; линейный, разветвленный или циклический пропил; линейный, разветвленный или циклический бутил; линейный, разветвленный или циклический пентил; линейный, разветвленный или циклический гексил; линейный или разветвленный пропенил, изобутенил, фурил или тиенил. Согласно другому варианту осуществления, R_{10a} представляет собой замещенный этил, замещенный пропил (линейный, разветвленный или циклический), замещенный пропенил (линейный или разветвленный), замещенный изобутенил, замещенный фурил или замещенный тиенил, где заместитель (заместители) выбирают из группы, состоящей из гетероциклического остатка, алкоксила; алкенокси-, алкинокси-, арилоксигруппы; гидроксила, защищенного гидроксила, кето-, ацилокси-, нитро-, amino-, амидогруппы; тиольной, кетальной, ацетальной, сложноэфирной и простой эфирной групп, но не содержащих фосфора.

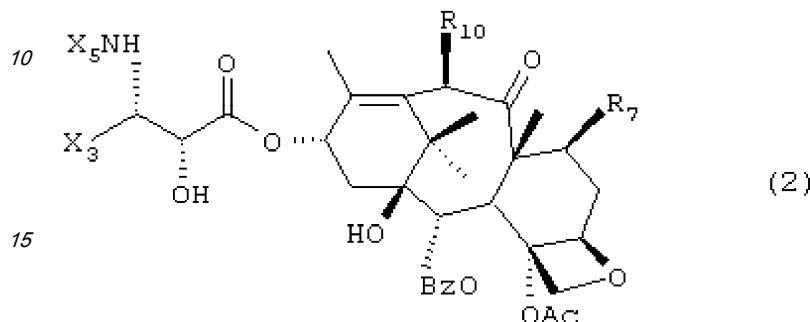
Заместители X_3 , например, включают замещенный или незамещенный (C_2-C_8)-алкил, замещенный или незамещенный (C_2-C_8)-алкенил, замещенный или незамещенный (C_2-C_8)-алкинил, замещенные или незамещенные гетероароматические остатки с 5 или 6 атомами в цикле и замещенный или незамещенный фенил. Предпочтительные заместители X_3 , например, включают замещенный или незамещенный этил, пропил, бутил, циклопропил, циклобутил, циклогексил, изобутенил, фурил, тиенил и пиридил.

Заместители X_5 , например, включают $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ или $-CONHX_{10}$, где X_{10} означает замещенный или незамещенный алкил, алкенил, фенил или гетероароматический остаток. Предпочтительные заместители X_5 , например, включают $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ или $-CONHX_{10}$, где X_{10} означает (i) замещенный или незамещенный (C_1-C_8)-алкил, такой, как замещенный или незамещенный метил, этил, пропил (линейный, разветвленный или циклический), бутил (линейный, разветвленный или циклический), пентил (линейный, разветвленный или циклический) или гексил (линейный, разветвленный или циклический); (ii) замещенный или незамещенный (C_2-C_8)-алкенил, такой, как замещенный или незамещенный этенил, пропенил (линейный, разветвленный или циклический), бутенил (линейный, разветвленный или циклический), пентенил (линейный, разветвленный или циклический) или гексенил (линейный, разветвленный или циклический); (iii) замещенный или незамещенный (C_2-C_8)-алкинил, такой, как замещенный или незамещенный этинил, пропинил (линейный или разветвленный), бутинил (линейный или разветвленный), пентинил (линейный или разветвленный) или гексинил (линейный или разветвленный); (iv) замещенный или

незамещенный фенил; или (v) замещенный или незамещенный гетероароматический остаток, такой, как фурил, тиенил или пиридил, где заместитель (заместители) выбирают из группы, состоящей из гетероциклического остатка, алкоксила; алкенокси-, алкинокси-, арилоксигруппы; гидроксигруппы, защищенной гидроксигруппы; кето-, ацилокси-, нитро-,

амино-, амидогруппы; тиольной, кетальной, ацетальной, сложноэфирной и простой эфирной групп, но не содержащих фосфора.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, таксаны соответствуют структуре (2):



где:

R_7 означает гидроксигруппу;

R_{10} означает $R_{10a}COO-$;

X_3 означает замещенный или незамещенный алкил, алкинил или гетероциклический остаток, где алкил включает, по меньшей мере, два атома углерода;

X_5 означает $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$ или $-CONHX_{10}$; и

X_{10} означает углеводородный остаток, замещенный углеводородный остаток или гетероциклический остаток; и

R_{10a} означает углеводородный остаток, замещенный углеводородный остаток или гетероциклический остаток, где вышеуказанный углеводородный остаток или замещенный углеводородный остаток содержит атомы углерода в альфа- и бета-положениях по отношению к атому углерода, заместителем у которого является R_{10a} ;

Bz означает бензоил; и

Ac означает ацетил.

Например, согласно этому предпочтительному варианту осуществления изобретения, в котором таксан соответствует структуре (2), R_{10a} может быть замещенным или незамещенным этилом, пропилем или бутилом; более предпочтительно замещенным или незамещенным этилом или пропилем; еще более предпочтительно замещенным или незамещенным этилом, и наиболее предпочтительно незамещенным этилом. В то время как R_{10a} выбирают из числа этих радикалов, согласно одному варианту осуществления, X_3 выбирают из замещенного или незамещенного алкила, алкенила, фенила или гетероциклического остатка, более предпочтительно из замещенного или незамещенного алкенила, фенила или гетероциклического остатка, еще более предпочтительно из замещенного или незамещенного фенила или гетероциклического остатка; и наиболее предпочтительно из гетероциклических остатков, таких, как фурил, тиенил или пиридил. В то время как R_{10a} и X_3 выбирают из этих остатков, согласно одному варианту осуществления, X_5 выбирают из остатков $-COX_{10}$, где X_{10} означает фенил, алкил или гетероциклический остаток, более предпочтительно фенил. Альтернативно, в то время как R_{10a} и X_3 выбирают из этих остатков, согласно одному варианту осуществления, X_5 выбирают из остатков $-COX_{10}$, где X_{10} означает фенил, алкил или гетероциклический остаток, более предпочтительно фенил, или X_5 представляет собой $-COOX_{10}$, где X_{10} означает алкил, предпочтительно трет-бутил. К числу более предпочтительных вариантов осуществления, следовательно, относятся таксаны, соответствующие структуре (2), в которой (i) X_5 означает $-COOX_{10}$, где X_{10} означает трет-бутил или X_5 означает $-COX_{10}$, где X_{10} означает фенил; (ii) X_3 означает замещенный или незамещенный циклоалкил, алкенил, фенил или гетероциклический остаток, более

предпочтительно замещенный или незамещенный изобутенил, фенил, фурил, тиенил или пиридил; еще более предпочтительно незамещенный изобутенил, фурил, тиенил или пиридил; и (iii) R_{7a} означает незамещенный этил или пропил, более предпочтительно этил.

К числу предпочтительных вариантов осуществления, следовательно, относятся

- 5 таксаны, соответствующие структуре 1 или 2, где R_{10} означает $R_{10a}COO-$, где R_{10a} означает этил. Согласно этому варианту осуществления, X_3 означает предпочтительно циклоалкил, изобутенил или гетероциклический остаток, более предпочтительно гетероциклический остаток, еще более предпочтительно фурил, тиенил или пиридил; и X_5 означает предпочтительно бензоил, алкоксикарбонил или
- 10 гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил. Согласно одной альтернативе этого варианта осуществления, X_3 означает гетероциклический остаток; X_5 означает бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил, еще более предпочтительно трет-
- 15 бутоксикарбонил; R_2 означает бензоил; R_9 означает кетогруппу и R_{14} означает гидридную группу. Согласно другой альтернативе этого варианта осуществления, X_3 означает гетероциклический остаток; X_5 означает бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил, еще более предпочтительно трет-бутоксикарбонил; R_2 означает
- 20 бензоил; R_9 означает кетогруппу и R_{14} означает гидридную группу. Согласно следующей альтернативе этого варианта осуществления, X_3 означает гетероциклическую группу; X_5 означает бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил, еще более предпочтительно трет-бутоксикарбонил; R_2 означает бензоил; R_9 означает кетогруппу и R_{14} означает
- 25 гидроксил. Согласно другой альтернативе этого варианта осуществления, X_3 означает гетероциклический остаток; X_5 означает бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил, еще более предпочтительно трет-бутоксикарбонил; R_2 означает бензоил; R_9 означает гидроксигруппу и R_{14} означает гидроксигруппу. Согласно еще одной
- 30 альтернативе этого варианта осуществления, X_3 означает гетероциклический остаток; X_5 означает бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил, еще более предпочтительно трет-бутоксикарбонил; R_2 означает бензоил; R_9 означает гидроксигруппу и R_{14} означает гидридную группу. Согласно еще одной альтернативе этого варианта
- 35 осуществления, X_3 означает гетероциклический остаток; X_5 означает бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил, еще более предпочтительно трет-бутоксикарбонил; R_2 означает бензоил; R_9 означает ацилоксигруппу и R_{14} означает гидроксигруппу. Согласно еще одной альтернативе этого варианта
- 40 осуществления, X_3 означает гетероциклический остаток; X_5 означает бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил, еще более предпочтительно трет-бутоксикарбонил; R_2 означает бензоил; R_9 означает ацилоксигруппу и R_{14} означает гидридную группу. В каждой из альтернатив этого варианта осуществления, когда таксан
- 45 имеет структуру 1, R_7 и R_{10} , каждый, могут иметь пространственную бета-конфигурацию; R_7 и R_{10} , каждый, могут иметь пространственную альфа-конфигурацию; R_7 может иметь пространственную альфа-конфигурацию, в то время как R_{10} имеет пространственную бета-конфигурацию; или R_7 может иметь пространственную бета-конфигурацию, в то время как R_{10} имеет пространственную альфа-конфигурацию.

- 50 Также, к числу предпочтительных вариантов осуществления относятся таксаны, соответствующие структуре 1 или 2, где R_{10} означает $R_{10a}COO-$, где R_{10a} означает пропил. Согласно этому варианту осуществления, X_3 означает предпочтительно циклоалкил, изобутенил, фенил, замещенный фенил, такой, как п-нитрофенил, или гетероциклический

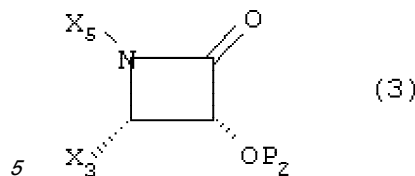
остаток, более предпочтительно гетероциклический остаток, еще более предпочтительно фурил, тиенил или пиридил; и X_5 означает предпочтительно бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил. Согласно одной альтернативе этого варианта

- 5 осуществления, X_3 означает гетероциклический остаток; X_5 означает бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил, еще более предпочтительно трет-бутоксикарбонил; R_2 означает бензоил; R_9 означает кетогруппу и R_{14} означает гидридную группу. Согласно другой альтернативе этого варианта осуществления, X_3 означает
- 10 гетероциклический остаток; X_5 означает бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил, еще более предпочтительно трет-бутоксикарбонил; R_2 означает бензоил; R_9 означает кетогруппу и R_{14} означает гидридную группу. Согласно следующей альтернативе этого варианта осуществления, X_3 означает гетероциклический остаток;
- 15 X_5 означает бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил, еще более предпочтительно трет-бутоксикарбонил; R_2 означает бензоил; R_9 означает кетогруппу и R_{14} означает гидроксигруппу. Согласно другой альтернативе этого варианта
- 20 осуществления, X_3 означает гетероциклический остаток; X_5 означает бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил, еще более предпочтительно трет-бутоксикарбонил; R_2 означает бензоил; R_9 означает гидроксигруппу и R_{14} означает гидроксигруппу. Согласно еще одной альтернативе этого варианта
- 25 осуществления, X_3 означает гетероциклический остаток; X_5 означает бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил, еще более предпочтительно трет-бутоксикарбонил; R_2 означает бензоил; R_9 означает гидроксигруппу и R_{14} означает гидридную группу. Согласно еще одной следующей альтернативе этого варианта
- 30 осуществления, X_3 означает гетероциклический остаток; X_5 означает бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил, еще более предпочтительно трет-бутоксикарбонил; R_2 означает бензоил; R_9 означает ацилоксигруппу и R_{14} означает гидроксигруппу. Согласно еще одной альтернативе этого варианта
- 35 осуществления, X_3 означает гетероциклический остаток; X_5 означает бензоил, алкоксикарбонил или гетероциклокарбонил, более предпочтительно бензоил, трет-бутоксикарбонил или трет-амилоксикарбонил, еще более предпочтительно трет-бутоксикарбонил; R_2 означает бензоил; R_9 означает ацилоксигруппу и R_{14} означает гидридную группу. В каждой из альтернатив этого варианта осуществления, когда таксан имеет структуру 1, R_7 и R_{10} , каждый, могут иметь пространственную бета-конфигурацию;
- 40 R_7 и R_{10} , каждый, могут иметь пространственную альфа-конфигурацию; R_7 может иметь пространственную альфа-конфигурацию, в то время как R_{10} имеет пространственную бета-конфигурацию; или R_7 может иметь пространственную бета-конфигурацию, в то время как R_{10} имеет пространственную альфа-конфигурацию.

Таксаны общей формулы (1) могут быть получены обработкой β -лактама алкоксидом, представляющим собой тетрациклический таксан с металлоксидным заместителем у C-13

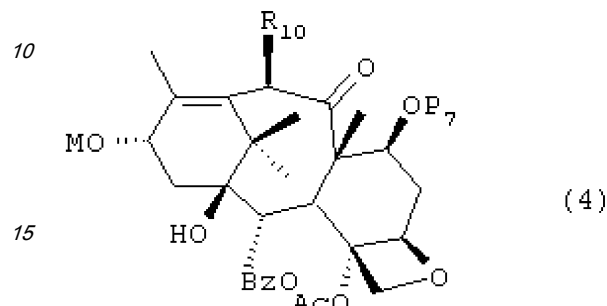
45 атома углерода с получением соединений, содержащих β -амидосложноэфирный заместитель у C-13 атома углерода (более полно способ описан в патенте США 5466834 на имя Holton), с последующим удалением защитных для гидроксила групп. β -Лактам имеет следующую структурную формулу (3):

50



где P_2 означает защитную для гидроксила группу и X_3 и X_5 имеют вышеуказанные значения,

и алкоксид имеет структурную формулу (4):



где M означает металл или аммоний, P_7 означает защитную для гидроксила группу и R_{10} имеет вышеуказанные значения.

Алкоксид формулы (4) может быть получен из 10-дезацетилбаккатина-III (или его производного) путем селективной защиты гидроксильной группы у C-7 атома углерода и затем этерификации гидроксильной группы у C-10 атома углерода с последующей обработкой амидом металла. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, гидроксильную группу у C-7 атома углерода 10-дезацетилбаккатина-III селективно защищают силильной группой, как описано, например, Denis и др. (J. Am. Chem. Soc., 110, 5917 (1988)). Вообще, силилирующие реагенты могут быть использованы либо индивидуально, либо в сочетании с каталитическим количеством основания, такого, как основание щелочного металла.

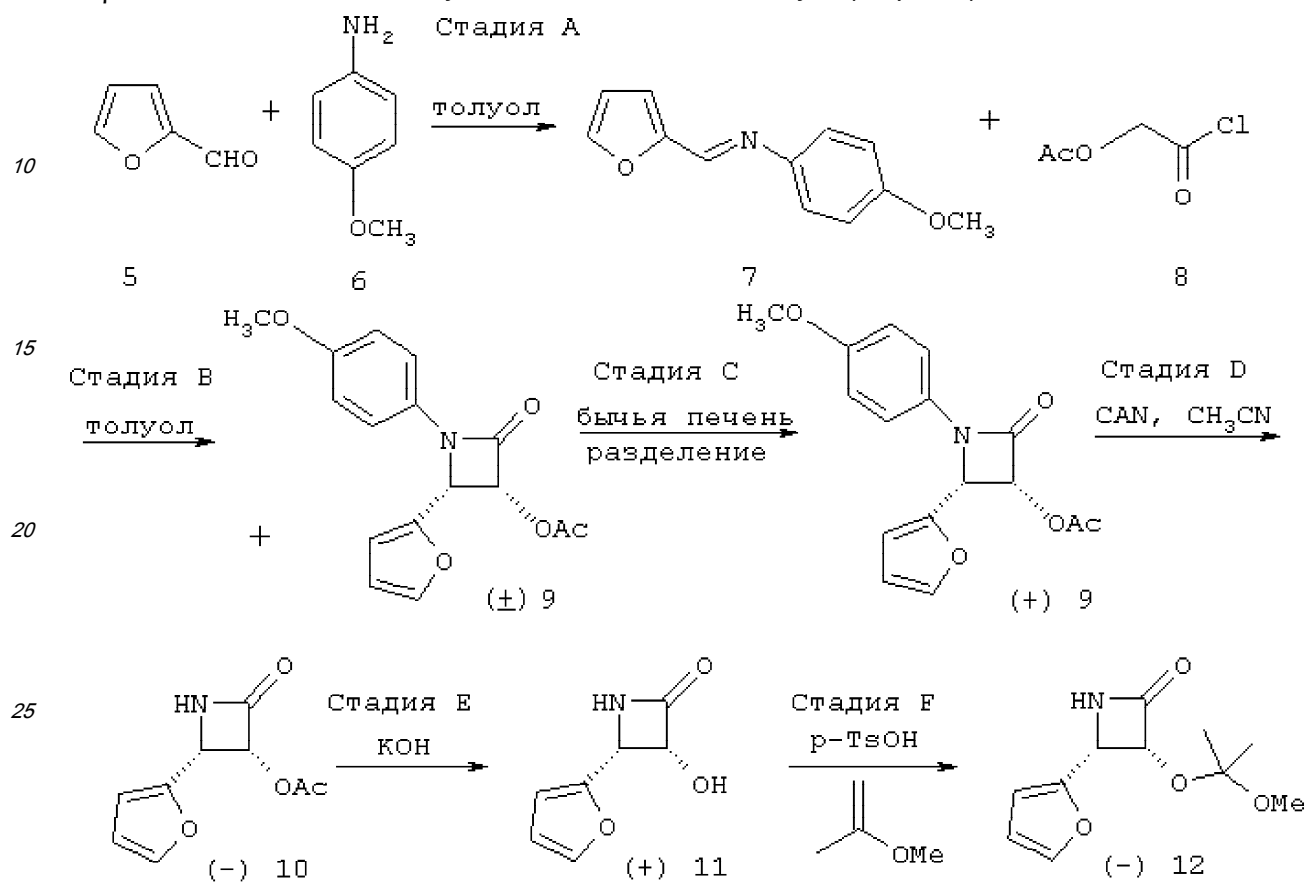
Альтернативно, гидроксильная группа у C-10 атома углерода таксана может быть селективно ацилирована в отсутствие основания, как описано, например, у Holton и др., заявка на патент PCT WO-99/09021. Ацилирующие агенты, которые могут быть использованы для селективного ацилирования гидроксильной группы у C-10 атома углерода таксана, включают замещенные или незамещенные алкил- или арилангидриды. В то время как ацилирование гидроксильной группы у C-10 атома углерода таксана в случае многих ацилирующих агентов протекает с достаточной скоростью, найдено, что скорость реакции может быть увеличена введением в реакционную смесь кислоты Льюиса. Предпочтительные кислоты Льюиса включают хлорид цинка, хлорид олова, трихлорид церия, хлорид одновалентной меди, трихлорид лантана, трихлорид диспрозия и трихлорид иттербия. Хлорид цинка или трихлорид церия особенно предпочтительны тогда, когда ацилирующим агентом является ангидрид.

Производные 10-дезацетилбаккатина-III, содержащие альтернативные заместители у C-2, C-9 и C-14 атомов углерода, и способы их получения известны из уровня техники. Производные таксана с ацилоксизаместителями, отличными от бензоилоксигруппы у C-2 атома углерода, могут быть получены, например, как описано у Holton и др., патент США 5728725, или Kingston и др., патент США 6002023. Таксаны с ацилокси- или гидроксильными заместителями у C-9 атома углерода вместо кетогруппы могут быть получены, например, как описано у Holton и др., патент США 6011056, или Gunawardana и др., патент США 5352806. Таксаны с бета-гидроксильным заместителем у C-14 атома углерода могут быть получены из встречающегося в природе 14-гидрокси-10-дезацетилбаккатина-III.

Способы получения и разделения исходного β -лактама, как правило, хорошо известны. β -Лактам может быть получен, например, как описано у Holton, патент США 5430160, и разделение энантиомерных смесей β -лактамов может быть осуществлено

стереоселективным гидролизом при использовании липазы или фермента, как описано, например, в патентах США 5879929 и 5567614 на имя Patel, или печеночного гомогената, как описано, например, в заявке РСТ 00/41204. Согласно предпочтительному варианту осуществления, в котором β -лактамом является замещенный по С-4 атому углерода фурил,

β -лактамы могут быть получены как показано на следующей реакционной схеме:



где Ac означает ацетил; NEt₃ означает триэтиламин; CAN означает церийаммонийнитрат; и p-TsOH означает п-толуолсульфокислоту. Разделение с помощью бычьей печени может быть осуществлено, например, путем объединения содержащей энантиомерный β -лактамы смеси с суспензией бычьей печени (приготовленной, например, путем добавления 20 г замороженной бычьей печени в смеситель и затем добавления буфера с pH=8 до достижения общего объема 1 л).

Соединения формулы (1) согласно настоящему изобретению пригодны для ингибирования роста опухолей у млекопитающих, включая людей, и их предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, включающей эффективное

противоопухолевое количество соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с, по меньшей мере, одним фармацевтически или фармакологически приемлемым носителем. Носитель, также известный из уровня техники как эксципиент, наполнитель, вспомогательное вещество, добавка или разбавитель, представляет собой любое вещество, которое фармацевтически инертно, придает соответствующую

консистенцию или форму композиции и не ослабляет терапевтической эффективности противоопухолевых соединений. Носитель является «фармацевтически или фармакологически приемлемым», если он не вызывает побочной, аллергической или другой неблагоприятной реакции при введении млекопитающему или человеку, соответственно.

Фармацевтические композиции, содержащие противоопухолевые соединения согласно настоящему изобретению, могут быть получены любым обычным способом. Необходимая препаративная форма выбирается в зависимости от выбранного способа введения. Композиции согласно изобретению могут быть приготовлены для любого способа введения,

так, чтобы ткань-мишень была доступна при таком пути введения. Пригодные пути введения включают, но не ограничены ими, пероральное, парентеральное (например, внутривенное, внутриартериальное, подкожное, ректальное, внутримышечное, интраорбитальное, интракапсулярное, интраспинальное, интраперитонеальное или интрастернальное), локальное (назальное, чрескожное, внутриглазное),

внутривезикулярное, внутриоболочечное, в тонкую кишку, легочное, интралимфатическое, внутриполостное, вагинальное, трансуретральное, интрадермальное, ушное, интрамаммарное, трансбуккальное, ортотопическое, внутритрахеальное, внутриочаговое, чрескожное, эндоскопическое, чресслизистое, подъязычное и кишечное введение.

Фармацевтически приемлемые носители для использования в композициях согласно настоящему изобретению хорошо известны специалисту, и их выбирают в зависимости от ряда факторов: используемое конкретное противоопухолевое соединение и его концентрация, стабильность и ожидаемая биологическая доступность; заболевание, нарушение или состояние человека, которого лечат композицией; субъект, его возраст, вес и общее состояние; и способ введения. Пригодные носители легко определяются специалистом (см., например, J.G. Nairn в: Remington's Pharmaceutical Science (изд. A. Gennaro), Mack Publishing Co., Easton, Pa, (1985), страницы 1492-1517, содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылки).

Композиции предпочтительно готовят в виде таблеток, диспергирующихся порошков, пилюль, капсул, желатиновых капсул, каплет с покрытием, гелей, липосом, гранул, растворов, суспензий, эмульсий, сиропов, эликсиров, пастилок, драже, лепешек или любой другой лекарственной формы, которая может быть введена перорально. Технологии и композиции для получения пригодных согласно настоящему изобретению пероральных лекарственных форм описаны в следующих ссылках: 7 Modern Pharmaceuticals, главы 9 и 10 (изд. Banker и Rhodes, 1979); Lieberman и др. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); и Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, второе издание (1976).

Композиции согласно настоящему изобретению для перорального введения включают эффективное противоопухолевое количество соединения согласно изобретению в фармацевтически приемлемом носителе. Пригодные носители для твердых лекарственных форм включают сахара, крахмалы и другие обычные вещества, включающие лактозу, тальк, сахарозу, желатин, карбоксиметилцеллюлозу, агар, маннит, сорбит, фосфат кальция, карбонат кальция, карбонат натрия, каолин, альгиновую кислоту, гуммиарабик, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, сахаринат натрия, карбонат магния, трагакант, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, натрийкроскармеллозу, тальк, стеарат магния и стеариновую кислоту. Далее, такие твердые лекарственные формы могут быть без покрытия или могут быть с нанесенным известными способами покрытием, например, для задержки разрушения и абсорбции.

Противоопухолевые соединения согласно настоящему изобретению также предпочтительно используют для приготовления лекарственной формы для парентерального введения, например, в виде лекарственной формы для инъекции внутривенным, внутриартериальным, подкожным, ректальным, внутримышечным, интраорбитальным, интракапсулярным, интраспинальным, интраперитонеальным или интрастернальным путями. Композиции согласно изобретению для парентерального введения включают эффективное противоопухолевое количество противоопухолевого соединения в фармацевтически приемлемом носителе. Пригодные для парентерального введения лекарственные формы включают растворы, суспензии, дисперсии, эмульсии или любую другую лекарственную форму, которая может быть введена парентерально. Методики и композиции для получения парентеральных лекарственных форм известны из уровня техники.

Пригодные носители, используемые для приготовления жидких лекарственных форм для перорального или парентерального введения, включают неводные фармацевтически приемлемые полярные растворители, такие, как масла, спирты, амиды, сложные эфиры,

простые эфиры, кетоны, углеводороды и их смеси, а также воду, солевые растворы, растворы декстрозы (например, DW5), растворы электролитов или любую другую водную фармацевтически приемлемую жидкость.

Пригодные неводные фармацевтически приемлемые полярные растворители включают, но не ограничены ими, спирты (как, например, α -глицеролформаль, β -глицеролформаль, 1,3-бутиленгликоль, алифатические или ароматические спирты с 2-30 атомами углерода, такие, как метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол, трет-бутанол, гексанол, октанол, амиловый спирт, бензиловый спирт, глицерин, гликоль, гексенгликоль, тетрагидрофурфуриловый спирт, лауриловый спирт, цетиловый спирт или стеариловый спирт; эфиры на основе жирных кислот и жирных спиртов, таких, как полиалкиленгликоли (как, например, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль), сорбит, сахароза и холестерин); амиды (как, например, диметилацетамид (DMA), диметилацетамидбензилбензоат, диметилформамид, N-(β -гидроксиэтил)лактамид, N,N-диметилацетамид, 2-пирролидинон, 1-метил-2-пирролидинон или поливинил-пирролидон); сложные эфиры (как, например, 1-метил-2-пирролидинон, 2-пирролидинон, эфиры уксусной кислоты, такие, как моноацетин, диацетин и триацетин; алифатические или ароматические сложные эфиры, такие, как этилкаприлат или этилоктаноат, алкилолеат, бензилбензоат, бензилацетат, диметилсульфоксид (ДМСО), сложные эфиры глицерина, такие, как моно-, ди- или триглицерилцитраты или тартраты, этилбензоат, этилацетат, этилкарбонат, этиллактат, этилолеат, эфиры жирных кислот сорбитана, эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля (ПЭГ), глицерилмоностеарат, сложные эфиры глицеридов, таких, как моно-, ди- или триглицериды, эфиры жирных кислот, такие, как изопропилмиристат, эфиры на основе жирных кислот и ПЭГ, такие, как ПЭГ-гидроксиолеат и ПЭГ-гидроксистеарат, N-метилпирролидинон, плуроник-60, полиоксиэтиленированные сложные полиэфиры на основе сорбита и олеиновой кислоты, такие, как поли(оксиэтилен)₃₀, сорбитполи(олеат)₂₋₄, поли(оксиэтилен)₁₅₋₂₀ моноолеат, поли(оксиэтилен)₁₅₋₂₀ моно-12-гидроксистеарат и поли(оксиэтилен)₁₅₋₂₀ монорицинолеат; полиоксиэтиленсорбитановые сложные эфиры, такие, как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмонопальмитат, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, полиоксиэтиленсорбитанмоностеарат, и полисорбат® 20, 40, 60 или 80 фирмы ICI Americas, Wilmington, DE; поливинилпирролидон; модифицированные алкиленоксидами эфиры жирных кислот, такие, как гидрированное полиоксил(40)-кастовое масло и полиоксиэтиленированные касторовые масла (например, раствор Cremophor® EL или раствор Cremophor® RH 40); эфиры жирных кислот и сахара (то есть, продукт конденсации моносахарида (как, например, пентозы, такие, как рибоза, рибулоза, арабиноза, ксилоза, ликсоза и ксилулоза; гексозы, такие, как глюкоза, фруктоза, галактоза, манноза и сорбоза; триозы, тетрозы, гептозы и октозы), дисахарида (как, например, сахароза, мальтоза, лактоза и трегалоза) или олигосахарида или их смеси с жирной кислотой (жирными кислотами) с 4-22 атомами углерода (как, например, насыщенные жирные кислоты, такие, как каприловая кислота, каприновая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота и стеариновая кислота, и ненасыщенные жирные кислоты, такие, как пальмитолеиновая кислота, олеиновая кислота, элаидиновая кислота, эруковая кислота и линолевая кислота)), или стероидальные сложные эфиры); алкиловые, арильные или циклические простые эфиры с 2-30 атомами углерода (как, например, диэтиловый эфир, тетрагидрофур, диметилизосорбид, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля); гликофурол (простой эфир полиэтиленгликоля и тетрагидрофурфурилового спирта); кетоны с 3-30 атомами углерода (как, например, ацетон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон); алифатические, циклоалифатические или ароматические углеводороды с 4-30 атомами углерода (как, например, бензол, циклогексан, дихлорметан, диоксоланы, гексан, н-декан, н-додекан, н-гексан, сульфолан, тетраметилсульфон, тетраметилсульфоксид, толуол, диметилсульфоксид (ДМСО) или тетраметилсульфоксид); масла минерального, растительного, животного, эфирного или синтетического происхождения (как, например,

минеральные масла, такие, как алифатические или на основе воска углеводороды, ароматические углеводороды, смешанные алифатические и ароматические углеводороды и рафинированные парафиновые масла; растительные масла, такие, как льняное, тунговое, сафлоровое, соевое, касторовое, хлопковое, арахисовое, рапсовое, кокосовое, пальмовое, оливковое, кукурузное, из проростков пшеницы, кунжутное и персиковое масло, и глицериды, такие, как моно-, ди- или триглицериды; животные масла, такие, как рыбий жир, жир морских млекопитающих, спермацетовый жир, жир печени трески, жир печени палтуса, сквален, сквалан и жир печени акулы, олеиновые масла и полиоксиэтиленированное касторовое масло); алкил- или арилгалогениды, содержащие 1-30 атомов углерода и необязательно более чем один атом галогена в качестве заместителя; дихлорметан; моноэтаноламин; петролейный эфир; троламин; омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (как, например, альфа-линоленовая кислота, эйкозапентаеновая кислота, докозапентаеновая кислота или докозагексаеновая кислота); полиглицоловый эфир 12-гидроксистеариновой кислоты и полиэтиленгликоля (Solutol® HS-15 фирмы BASF, Ludwigshafen, Germany); полиоксиэтиленглицерин; лаурат натрия; олеат натрия; или сорбитанмоноолеат.

Другие фармацевтически приемлемые растворители для использования согласно изобретению хорошо известны специалисту и указаны в The Chemotherapy Source Book (Williams & Wilkens Publishing), The Handbook of Pharmaceutical Excipients. (American Pharmaceutical Association, Washington, D.C. и The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, England, 1968), Modern Pharmaceutics (G. Banker et al., eds., 3d ed.) (Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1995), The Pharmacological Basis of Therapeutics. (Goodman & Gilman, McGraw Hill Publishing), Pharmaceutical Dosage Forms. (H. Lieberman et al., eds.) (Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1980), Remington's Pharmaceutical Sciences (A. Gennaro, ed., 19th ed.) (Mack Publishing, Easton, PA, 1995), The United States Pharmacopeia 24. The National Formulary 19 (National Publishing, Philadelphia, PA, 2000), A.J. Spiegel et al. и Use of Nonaqueous Solvents in Parenteral Products, Journal Of Pharmaceutical Sciences, Vol. 52, No. 10, pp. 917-927 (1963).

Предпочтительные растворители включают таковые, известные для стабилизации противоопухолевых соединений, такие, как обогащенные триглицеридами масла, как, например, сафлоровое масло, соевое масло или их смеси, и модифицированные алкиленоксигруппами эфиры жирных кислот, такие, как гидрированное полиоксил-(40)-касторовое масло и полиоксиэтиленированные касторовые масла (как, например, раствор Cremophor® EL или раствор Cremophor® RH 40). Коммерчески доступные триглицериды включают эмульгированное соевое масло Intralipid® (Kabi-Pharmacia Inc., Stockholm, Sweden), эмульсию Nutralipid® (MacGaw, Irvine, California), 20%-ную эмульсию Liposyn® II (20%-ная жировая эмульсия; раствор, содержащий 100 мг сафлорового масла, 100 мг соевого масла, 12 мг яичных фосфатидов и 25 мг глицерина на мл раствора; Abbott Laboratories, Chicago, Illinois); 2%-ную эмульсию Liposyn® III (2%-ная жировая эмульсия; раствор, содержащий 100 мг сафлорового масла, 100 мг соевого масла, 12 мг яичных фосфатидов и 25 мг глицерина на мл раствора; Abbott Laboratories, Chicago, Illinois); природные или синтетические производные глицерина, содержащие докозагексаеноильную группу в количествах от 25 мас.% до 100 мас.%, в расчете на общее содержание жирной кислоты (Dhasco® (Martek Biosciences Corp., Columbia, MD), DHA Maguro® (Daito Entreprises, Los Angeles, CA), Soyacal® и Travemulsion®). Этанол является предпочтительным растворителем для использования с целью растворения противоопухолевого соединения с образованием растворов, эмульсий и т.п.

В композиции согласно изобретению может быть включено для различных целей незначительное количество дополнительных компонентов, хорошо известных в фармацевтической промышленности. Эти компоненты большей частью придают свойства, которые увеличивают время удерживания противоопухолевого соединения в месте введения, способствуют стабильности композиции, обеспечивают регулирование значения

рН, облегчают введение противоопухолевого соединения в фармацевтические композиции, и т.п. Каждый из этих компонентов индивидуально присутствует в количестве предпочтительно меньше, чем примерно 15 мас.%, более предпочтительно меньше, чем примерно 5 мас.%, и наиболее предпочтительно меньше, чем примерно 0,5 мас.%, в расчете на общую массу композиции. Некоторые компоненты, такие, как наполнители или разбавители, могут составлять вплоть до 90 мас.%, в расчете на общую массу композиции, как хорошо известно в технологии приготовления лекарственных средств. Такие добавки включают криозащитные компоненты для предотвращения повторного осаждения таксана, поверхностно-активные вещества, смачивающие агенты или эмульгирующие агенты (как, например, лецитин, полисорбат-80, Твин® 80, плуроник-60, полиоксиэтиленстеарат), консерванты (как, например, этил-п-гидроксibenзоат), предохраняющие от воздействия микробов средства (как, например, бензиловый спирт, фенол, м-крезол, хлорбутанол, сорбиновая кислота, тимеросал и парабен), агенты для регулирования значения рН или буферирующие агенты (как, например, кислоты, основания, ацетат натрия, сорбитанмонолаурат), компоненты для регулирования осмомолярности (как, например, глицерин), загустители (как, например, моностеарат алюминия, стеариновая кислота, цетиловый спирт, стеариловый спирт, гуаровая смола, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, тристеарин, сложные цетиловые эфиры воска, полиэтиленгликоль), пигменты, красители, добавки, придающие текучесть, нелетучие силиконы (как, например, циклометикон), глины (как, например, бентониты), адгезивы, увеличивающие объем агенты, ароматизаторы, подслащивающие вещества, адсорбенты, наполнители (как, например, сахара, такие, как лактоза, сахароза, маннит или сорбит, целлюлоза или фосфат кальция), разбавители (как, например, вода, солевой раствор, растворы электролитов), связующие (как, например, крахмалы, такие, как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал или картофельный крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, сахара, полимеры, гуммиарабик), разрыхляющие агенты (как, например, крахмалы, такие, как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал или карбоксиметилкрахмал, структурированный поливинилпирролидон, агар, альгиновая кислота или ее соль, такая, как альгинат натрия, натрийкроскармеллоза или кросповидон), смазывающие агенты (как, например, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота или ее соли, такие, как стеарат магния, или полиэтиленгликоль), агенты для покрытий (как, например, концентрированные растворы сахара, включающие гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополгель, полиэтиленгликоль или диоксид титана) и антиоксиданты (как, например, метабисульфит натрия, бисульфит натрия, сульфит натрия, декстроза, фенолы и тиофенолы).

Согласно предпочтительному варианту осуществления, фармацевтическая композиция согласно изобретению включает, по меньшей мере, один неводный, фармацевтически приемлемый растворитель и противоопухолевое соединение, обладающее растворимостью в этаноле, по меньшей мере, примерно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700 или 800 мг/мл. Без связи с какой-либо конкретной теорией полагают, что растворимость в этаноле противоопухолевого соединения может быть непосредственно связана с его эффективностью. Противоопухолевое соединение также может обладать способностью выкристаллизовываться из раствора. Другими словами, кристаллическое противоопухолевое соединение, такое, как соединение 1393, может быть растворено в растворителе с образованием раствора и затем перекристаллизовано выпариванием растворителя без образования какого-либо аморфного противоопухолевого соединения. Также предпочтительным является то, что противоопухолевое соединение имеет значение ID₅₀ (то есть, концентрация лекарственного средства, вызывающая 50%-ное ингибирование образования колоний), по меньшей мере, в 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз меньше, чем паклитаксел., при проведении измерения в соответствии с методикой, описанной ниже, в практических примерах.

Введение лекарственной формы этими путями может быть непрерывным или

периодическим, зависящим, например, от физиологического состояния пациентов, от того, является ли цель введения терапевтической или профилактической, и других факторов, известных или оцениваемых практикующим врачом.

Доза и схемы введения фармацевтических композиций согласно изобретению могут быть легко определены онкологом. Понятно, что доза противоопухолевых соединений зависит от возраста, пола, состояния здоровья и веса реципиента, типа проводимого одновременно лечения, если оно имеется, частоты обработки и природы желаемого эффекта. Для любого способа введения точное количество используемого противоопухолевого соединения, а также назначаемая доза, необходимая для достижения описанных здесь полезных воздействий, также зависит, в частности, от таких факторов, как биодоступность противоопухолевого соединения, заболевания человека, которое лечат, желаемая терапевтическая доза, и других факторов, которые очевидны специалисту. Вводимая животному, особенно человеку, доза, согласно настоящему изобретению, должна быть достаточной для того, чтобы вызвать желаемый терапевтический ответ у животного в течение приемлемого периода времени. Эффективное количество противоопухолевого соединения, вводится ли оно перорально или другим путем, представляет собой предпочтительно любое количество, которое приводит к желаемому терапевтическому ответу при введении этим путем. Композиции для перорального введения предпочтительно готовят таким образом, что единичная доза в одном или более пероральных препаратах содержит, по меньшей мере, 20 мг противоопухолевого соединения на м^2 площади поверхности тела пациента или, по меньшей мере, 50, 100, 150, 200, 300, 400 или 500 мг противоопухолевого соединения на м^2 площади поверхности тела пациента, причем средняя величина площади поверхности тела человека составляет $1,8 \text{ м}^2$. Единичная доза композиции для перорального введения содержит предпочтительно от примерно 20 мг до примерно 600 мг противоопухолевого соединения на м^2 площади поверхности тела пациента, более предпочтительно от примерно 25 мг/м^2 до примерно 400 мг/м^2 , еще более предпочтительно от примерно 40 мг/м^2 до примерно 300 мг/м^2 и даже еще более предпочтительно от примерно 50 мг/м^2 до примерно 200 мг/м^2 . Композиции для парентерального введения предпочтительно готовят таким образом, что единичная доза содержит, по меньшей мере, 20 мг противоопухолевого соединения на м^2 площади поверхности тела пациента или, по меньшей мере, 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400 или 500 мг противоопухолевого соединения на м^2 площади поверхности тела пациента. Единичная доза в одном или более парентерально вводимых препаратах составляет предпочтительно от примерно 20 мг до примерно 500 мг противоопухолевого соединения на м^2 площади поверхности тела пациента, более предпочтительно от примерно 40 мг/м^2 до примерно 400 мг/м^2 и еще более предпочтительно от примерно 60 мг/м^2 до примерно 350 мг/м^2 . Однако доза может изменяться в зависимости от назначаемой дозы, которая может быть установлена как необходимая для достижения желаемого терапевтического эффекта. Нужно заметить, что диапазоны эффективных доз, предусматриваемые здесь, не означают ограничения изобретения и представляют собой предпочтительные диапазоны доз. Наиболее предпочтительная доза назначается определенному субъекту, в соответствии со знаниями и опытом специалиста без чрезмерного экспериментирования.

Концентрация противоопухолевого соединения в жидкой фармацевтической композиции составляет предпочтительно от примерно 0,01 мг до примерно 10 мг на мл композиции, более предпочтительно от примерно 0,1 мг до примерно 7 мг на мл, еще более предпочтительно от примерно 0,5 мг до примерно 5 мг на мл и наиболее предпочтительно от примерно 1,5 мг до примерно 4 мг на мл композиции. Как правило, предпочтительны относительно низкие концентрации, так как противоопухолевое соединение наиболее растворимо в растворе при низких концентрациях. Концентрация противоопухолевого соединения в твердой фармацевтической композиции для введения перорально составляет предпочтительно от примерно 5 мас.% до примерно 50 мас.%, более

предпочтительно от примерно 8 мас.% до примерно 40 мас.% и наиболее предпочтительно от примерно 10 мас.% до примерно 30 мас.%.

Согласно еще одному варианту осуществления, растворы для перорального введения готовят растворением противоопухолевого соединения в любом фармацевтически приемлемом растворителе, способном растворять соединение (как, например, этанол или дихлорметан), с образованием раствора. Соответствующий объем носителя, который представляет собой раствор, такой, как раствор Cremophor® EL, добавляют к раствору при перемешивании с образованием фармацевтически приемлемого раствора для перорального введения пациенту. Если желательно, такие растворы могут быть приготовлены с содержанием минимального количества, или без него, этанола, который, как известно из уровня техники, может оказывать вредные физиологические воздействия, когда его вводят в определенных концентрациях в пероральные композиции.

Согласно другому варианту осуществления, порошки или таблетки для перорального введения готовят растворением противоопухолевого соединения в любом, фармацевтически приемлемом растворителе, способном растворять соединение (как, например, этанол или дихлорметан), с образованием раствора. Растворитель необязательно может быть способен удаляться выпариванием, когда раствор сушат в вакууме. К раствору до сушки может быть добавлен дополнительный носитель, такой, как раствор Cremaphor® EL. Полученный в результате раствор сушат в вакууме до образования стеклообразного вещества. Стеклообразное вещество затем смешивают со связывающим агентом для образования порошка. Порошок может быть смешан с наполнителями или другими, обычными для таблетирования компонентами и обработан с получением таблетки для введения перорально пациенту. Порошок также может быть добавлен к любому жидкому носителю, как описанный выше, с образованием раствора, эмульсии, суспензии или подобных для перорального введения.

Эмульсии для парентерального введения могут быть приготовлены растворением противоопухолевого соединения в любом фармацевтически приемлемом растворителе, способном растворять соединение (как, например, этанол или дихлорметан), с образованием раствора. К раствору при перемешивании добавляют соответствующий объем носителя, который представляет собой эмульсию, такую, как эмульсия Liposyn® II или Liposyn® III, с получением фармацевтически приемлемой эмульсии для парентерального введения пациенту. Если желательно, такие эмульсии могут быть приготовлены с содержанием минимального количества, или без него, этанола или раствора Cremophor®, которые, как известно из уровня техники, могут оказывать вредные физиологические воздействия, когда их вводят в определенных концентрациях в парентеральные композиции.

Растворы для парентерального введения могут быть приготовлены растворением противоопухолевого соединения в любом фармацевтически приемлемом растворителе, способном растворять соединение (как, например, этанол или дихлорметан), с образованием раствора. К раствору при перемешивании добавляют соответствующий объем носителя, который представляет собой раствор, такой, как раствор Cremophor, с получением фармацевтически приемлемого раствора для парентерального введения пациенту. Если желательно, такие растворы могут быть приготовлены с содержанием минимального количества, или без него, этанола или раствора Cremophor®, которые, как известно из уровня техники, могут оказывать вредные физиологические воздействия, когда их вводят в определенных концентрациях в парентеральные композиции.

Если желательно, вышеописанные эмульсии или растворы для перорального или парентерального введения могут быть упакованы в пакеты IV, пузырьки или другие обычные контейнеры в концентрированной форме и перед использованием, как известно из уровня техники, разбавлены любой фармацевтически приемлемой жидкостью, такой, как солевой раствор, с получением приемлемой концентрации таксана.

Определения

Термины «углеводород» и «углеводородный остаток», которые используются в

настоящем описании, обозначают органические соединения или радикалы, состоящие исключительно из элементов углерода и водорода. Эти части включают алкильные, алкенильные, алкинильные и арильные группы. Эти группы также включают алкильные, алкенильные, алкинильные и арильные радикалы, замещенные другими алифатическими или циклическими углеводородными группами, такие, как алкарил, алкенарил и алкинарил. Если не указано иначе, эти группы включают предпочтительно 1-20 атомов углерода.

«Замещенные углеводородные остатки», указанные в настоящем описании, обозначают углеводородные остатки, которые замещены, по меньшей мере, одним атомом, отличным от атома углерода, включая группы, в которых атом углерода в цепи заменен на гетероатом, такой, как атом азота, кислорода, кремния, фосфора, бора, серы или галогена. Заместители включают галоген, гетероциклический остаток, алкоксил, алкенокси-группу, алкиноокси-группу, арилокси-группу, гидроксил, защищенный гидроксил, кетогруппу, ацил, ацилокси-, нитро-, amino-, амидо-, цианогруппу; тиольную группу, кетальные, ацетальные, сложноэфирные и простые эфирные группы.

Термин «гетероатом» означает атомы, отличные от атомов углерода и водорода.

Термин «гетерозамещенные метильные группы», используемый в настоящем описании, означает метильные группы, в которых атом углерода ковалентно связан, по меньшей мере, с одним гетероатомом и необязательно с атомом водорода, причем гетероатомом является, например, атом азота, кислорода, кремния, фосфора, бора, серы или галогена.

Гетероатом, в свою очередь, может быть замещен другими атомами с образованием гетероциклического остатка, алкокси-, алкенокси-, алкиноокси-, арилокси-группы, гидроксила, защищенного гидроксила, окси-, ацилокси-, нитро-, amino-, амидогруппы; тиольной, кетальной, ацетальной, сложноэфирной или простой эфирной группы.

Термин «гетерозамещенные ацетатные группы», используемый в настоящем описании,

означает ацетатные группы, в которых атом углерода метильной группы ковалентно связан, по меньшей мере, с одним гетероатомом и необязательно с атомом водорода, причем гетероатомом является, например, атом азота, кислорода, кремния, фосфора, бора, серы или галогена. Гетероатом, в свою очередь, может быть замещен другими атомами с образованием гетероциклического остатка, алкокси-, алкенокси-, алкиноокси-, арилокси-группы, гидроксила, защищенного гидроксила, окси-, ацилокси-, нитро-, amino-, амидогруппы; тиольной, кетальной, ацетальной, сложноэфирной или простой эфирной группы.

Если не указано иначе, указанные в настоящем описании алкильные группы представляют собой предпочтительно низший алкил, содержащий от одного до восьми и, вплоть до 20, атомов углерода в основной цепи. Они могут быть с линейной или разветвленной цепью или циклическими и включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, гексил и т.п.

Если не указано иначе, указанные в настоящем описании алкенильные группы представляют собой предпочтительно низший алкенил, содержащий от двух до восьми и, вплоть до 20, атомов углерода в основной цепи. Они могут быть с линейной или разветвленной цепью или циклическими и включают этенил, пропенил, изопропенил, бутенил, изобутенил, гексенил и т.п.

Если не указано иначе, указанные в настоящем описании алкинильные группы представляют собой предпочтительно низший алкинил, содержащий от двух до восьми и, вплоть до 20, атомов углерода в основной цепи. Они могут быть с линейной или разветвленной цепью и включают этинил, пропинил, бутинил, изобутинил, гексинил и т.п.

Термины «арил» или «ар», в качестве используемых в настоящем описании индивидуально или в виде части другой группы, обозначают необязательно замещенные гомоциклические ароматические группы, предпочтительно моноциклические или бициклические группы, содержащие от 6 до 12 атомов углерода в циклической части, такие, как фенил, бифенил, нафтил, замещенный фенил, замещенный бифенил или замещенный нафтил. Более предпочтительным арилом являются фенил и замещенный фенил.

Термины «галоген» или «гало», в качестве используемых в настоящем описании индивидуально или в виде части другой группы, относятся к хлору, бром, фтору и йоду.

Термины «гетероцикло» или «гетероциклический», в качестве используемых в настоящем описании индивидуально или в виде части другой группы, означают
 5 необязательно замещенные, полностью насыщенные или ненасыщенные, моноциклические или бициклические, ароматические или неароматические группы, содержащие, по меньшей мере, один гетероатом, по меньшей мере, в одном цикле и предпочтительно 5 или 6 атомов в каждом цикле. Гетероциклическая группа
 10 предпочтительно содержит 1 или 2 атома кислорода, 1 или 2 атома серы и/или от 1 до 4 атомов азота в цикле и может быть связана с остальной частью молекулы через атом углерода или гетероатом. Примеры гетероциклических остатков включают гетероароматические остатки, такие, как фурил, тиенил, пиридил, оксазолил, пирролил, индолил, хинолинил или изохинолинил и т.п. Примеры заместителей включают одну или более из следующих групп: углеводородный остаток, замещенный углеводородный остаток,
 15 кетогруппа, гидроксил, защищенный гидроксил; ацил, ацилокси-, алкокси-, алкенокси-, алкинокси-, арилоксигруппа; галоген; амидо-, amino-, нитро-, цианогруппа; тиольная группа; кетальные, ацетальные, сложноэфирные и простые эфирные группы.

Термин «гетероароматический», в качестве используемого в настоящем описании индивидуально или в виде части другой группы, означает необязательно замещенные
 20 ароматические группы, содержащие, по меньшей мере, один гетероатом, по меньшей мере, в одном цикле и предпочтительно 5 или 6 атомов в каждом цикле. Гетероароматическая группа предпочтительно содержит 1 или 2 атома кислорода, 1 или 2 атома серы и/или от 1 до 4 атомов азота в цикле и может быть связана с остальной частью молекулы через атом углерода или гетероатом. Примеры гетероароматических остатков включают фурил,
 25 тиенил, пиридил, оксазолил, пирролил, индолил, хинолинил или изохинолинил и т.п. Примеры заместителей включают одну или более из следующих групп: углеводородный остаток, замещенный углеводородный остаток, кетогруппа, гидроксил, защищенный гидроксил; ацил, ацилокси-, алкокси-, алкенокси-, алкинокси-, арилоксигруппа; галоген; амидо-, amino-, нитро-, цианогруппа; тиольная группа; кетальные, ацетальные,
 30 сложноэфирные и простые эфирные группы.

Термин «ацил», в качестве используемого в настоящем описании индивидуально или в виде части другой группы, означает группу, образованную за счет удаления гидроксильной группы из группы -COOH органической карбоновой кислоты, например, RC(O)- , где R означает R^1 , $\text{R}^1\text{O-}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-}$ или $\text{R}^1\text{S-}$, причем R^1 означает углеводородный
 35 остаток, гетерозамещенный углеводородный остаток или гетероциклический остаток и R^2 означает атом водорода, углеводородный остаток или замещенный углеводородный остаток.

Термин «ацилокси», в качестве используемого в настоящем описании индивидуально или в виде части другой группы, означает ацильную группу, такую, как указанная выше,
 40 связанную через кислородный мостик (-O-), например, RC(O)O- , где R имеет значение, соответствующее таковому, указанному в случае термина «ацил».

Если не указано иначе, алкоксикарбонилксигруппы, указанные в настоящем описании, включают низшие углеводородные или замещенные углеводородные или замещенные углеводородные остатки.

Если не указано иначе, карбамоилоксигруппы, указанные в настоящем описании, являются производными карбаминовой кислоты, в которой один или оба атома водорода аминогруппы необязательно заменены углеводородным, замещенным углеводородным или гетероциклическим остатком.

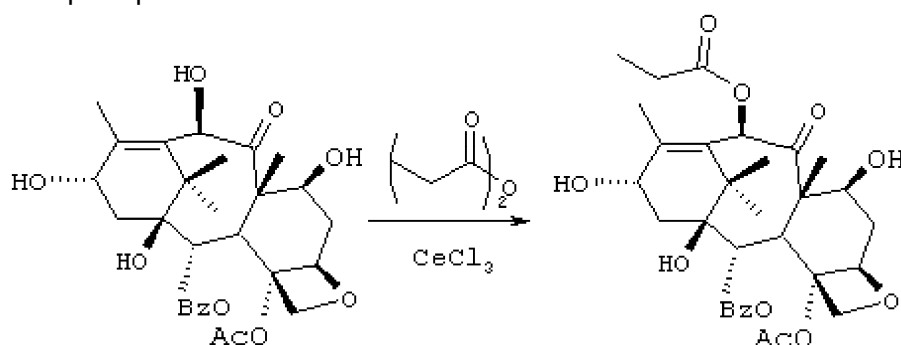
Термины «защитная для гидроксила группа» и «защитная для гидроксильной группы группа», в качестве используемых в настоящем описании, означают группу, способную
 50 защищать свободную гидроксильную группу («защищенный гидроксил»), которая после реакции, для которой была использована защита, может быть удалена без затрагивания остальной части молекулы. Множество защитных групп для гидроксильной группы и их

синтез указаны в книге T.W. Greene «Protective Groups in Organic Synthesis», изд. John Wiley and Sons, 1981, или Fieser and Fieser. Примеры защитных для гидроксильных групп включают метоксиметил, 1-этоксиэтил, бензилоксиметил, (β-триметилсилилэтокси)метил, тетрагидропиранил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, трет-бутил(дифенил)силил, триалкилсилил, трихлорметоксикарбонил и 2,2,2-трихлорэтоксиметил.

В настоящем описании используют следующие сокращения: «Ac» означает ацетил; «Bz» означает бензоил; «Et» означает этил; «Me» означает метил; «Ph» означает фенил; «iPr» означает изопропил; «tBu» и «t-Bu» означают трет-бутил; «R», если не указано иначе, означает низший алкил; «py» означает пиридин или пиридил; «TES» означает триэтилсилил; «TMS» означает триметилсилил; «LAH» означает литийалюминийгидрид; «10-DAB» означает 10-дезацетилбаккатин-III; «защитная для аминогруппы группа» включает, но не ограничена ими, карбаматы, например, 2,2,2-трихлорэтилкарбамат или трет-бутилкарбамат; «защищенный гидроксил» означает -OR, где R представляет собой защитную для гидроксильной группы; «tBuOCO» и «BOC» означают трет-бутоксикарбонил; «tAmOCO» означает трет-амилоксикарбонил; «PhCO» означает фенилкарбонил; «2-FuCO» означает 2-фурилкарбонил; «2-ThCO» означает 2-тиенилкарбонил; «2-PyCO» означает 2-пиридилкарбонил; «3-PyCO» означает 3-пиридилкарбонил; «4-PyCO» означает 4-пиридилкарбонил; «C₄H₇CO» означает бутенилкарбонил; «EtOCO» означает этоксикарбонил; «ibueCO» означает изобутенилкарбонил; «iBuCO» означает изобутилкарбонил; «iBuOCO» означает изобутоксикарбонил; «iPrOCO» означает изопропилоксикарбонил; «nPrOCO» означает n-пропилоксикарбонил; «nPrCO» означает n-пропилкарбонил; «tC₃H₅CO» означает транс-пропенилкарбонил; «ibue» означает изобутенил; «THF» означает тетрагидрофуран; «DMAP» означает 4-диметиламинопиридин; «LHMDS» означает гексаметилдисилазанид лития.

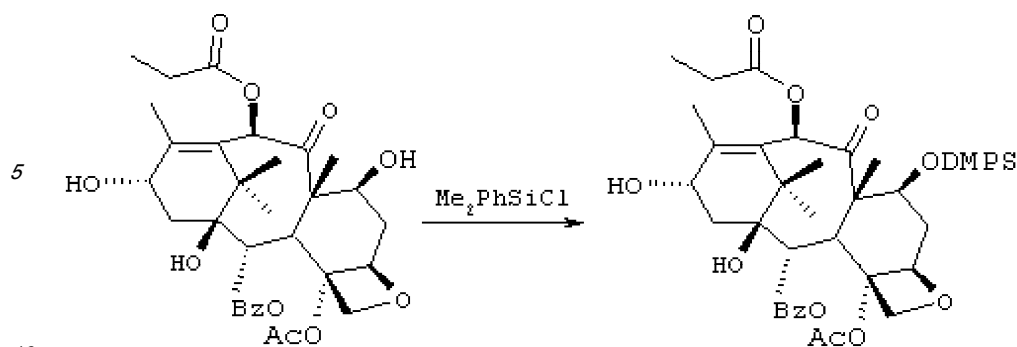
Следующие примеры поясняют изобретение.

Пример 1



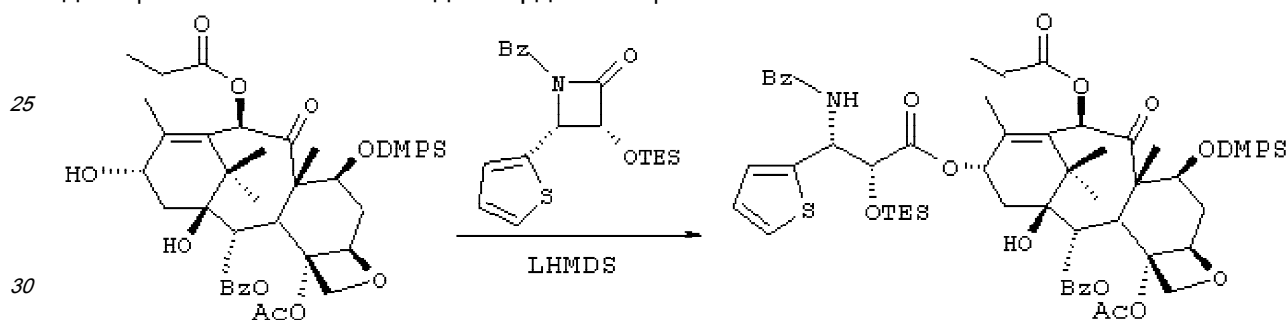
10-Пропионил-10-дезацетилбаккатин-III

К смеси 0,2 г (0,367 ммоль) 10-дезацетилбаккатина-III и 0,272 г (1,10 ммоль) CeCl₃ в 10 мл тетрагидрофурана при температуре 25°C добавляют 2,35 мл (18,36 ммоль) пропионового ангидрида. Через 30 минут реакционную смесь разбавляют 200 мл этилацетата, затем промывают три раза 50 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и рассолом. Органический экстракт сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Сырое твердое вещество очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле при использовании смеси 70% этилацетат/гексан в качестве элюента, получая 0,199 г (90%) 10-пропионил-10-дезацетилбаккатина-III в виде твердого вещества.



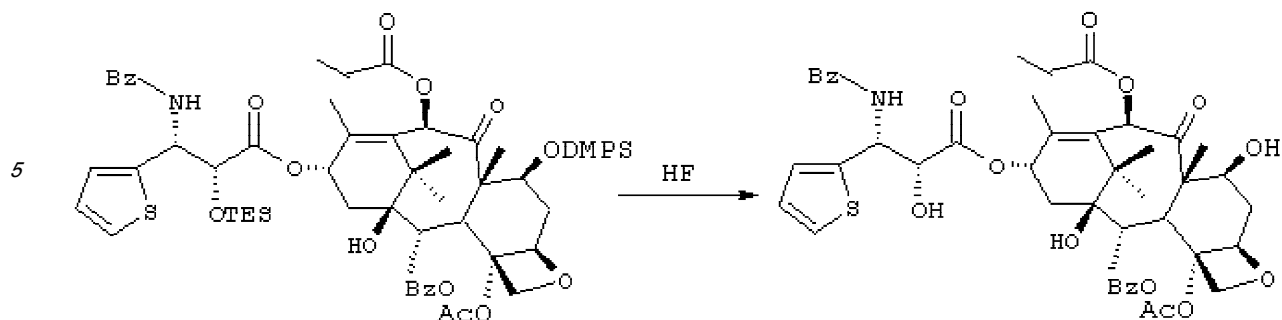
7-Диметилфенилсилил-10-пропионил-10-деацетилбаккатиин-III

К раствору 0,200 г (0,333 ммоль) 10-пропионил-10-деацетилбаккатиин-III в 12 мл тетрагидрофурана при температуре -10°C в атмосфере азота добавляют по каплям 0,668 мл (4,00 ммоль) хлордиметилфенилсилана и 2,48 мл (30,64 ммоль) пиридина. Через 90 минут смесь разбавляют 100 мл смеси этилацетата и гексана в соотношении 1:1. Смесь промывают 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют 30 мл смеси этилацетата и гексана в соотношении 1:1 и объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Сырое твердое вещество очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле при использовании смеси 50% этилацетат/гексан в качестве элюента, получая 0,242 г (99%) 7-диметилфенилсилил-10-пропионил-10-деацетилбаккатиин-III в виде твердого вещества.



7-Диметилфенилсилил-2'-О-триэтилсилил-3'-дефенил-3'-(2-тиенил) -10-пропионил-10-деацетилтаксол

К раствору 0,400 г (0,544 ммоль) 7-диметилфенилсилил-10-пропионил-10-деацетилбаккатиин-III в 5,5 мл тетрагидрофурана при температуре -45°C в атмосфере азота добавляют 0,681 мл (0,681 ммоль) 1М раствора LHMDS в тетрагидрофуране. Через 1 час медленно добавляют раствор 0,317 г (0,818 ммоль) цис-N-бензоил-3-триэтилсилилокси-4-(2-тиенил)азетидин-2-она в 3 мл тетрагидрофурана. Смесь нагревают до температуры 0°C и через 3 часа добавляют 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагируют три раза 50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле при использовании смеси 40% этилацетат/гексан в качестве элюента, получая 0,531 г (87%) 7-диметилфенилсилил-2'-О-триэтилсилил-3'-дефенил-3'-(2-тиенил)-10-пропионил-10-деацетилтаксола в виде твердого вещества.



3'-Дефенил-3'-(2-тиенил)-10-пропионил-10-дезацетилтаксол

К раствору 0,521 г (0,464 ммоль) 7-диметилфенилсилил-2'-О-триэтилсилил-3'-дефенил-3'-(2-тиенил)-10-пропионил-10-дезацетилтаксола в 2 мл CH_3CN и 2 мл пиридина при температуре 0°C добавляют 0,5 мл 30%-ного водного раствора HF. Через 3 часа добавляют 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагируют три раза 50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле при использовании смеси 70% этилацетат/гексан в качестве элюента, получая 0,405 г (100%) 3'-дефенил-3'-(2-тиенил)-10-пропионил-10-дезацетилтаксола в виде твердого вещества.

Т.пл.: 154-155°C; $[\alpha]_D^{25} = -45,0^\circ$ (c=0,1 в CHCl_3);

Элементный анализ:

рассчитано, для $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{NO}_{14}\text{S}$, % C, 63,22 H, 5,88

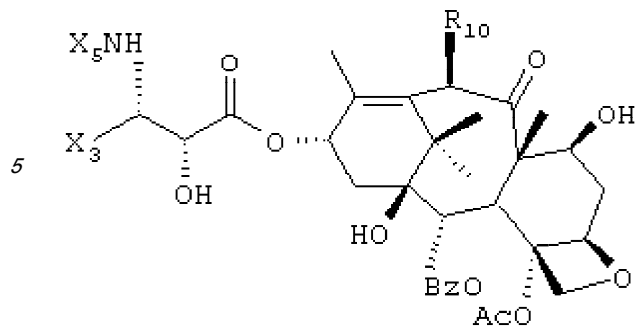
найдено, % C, 62,94 H, 5,97

Данные ^1H -ЯМР (CDCl_3) для 3'-дефенил-3'-(2-тиенил)-10-пропионил-10-дезацетилтаксола

Протон	δ ч/млн	Характер спектра	J (Гц)
2'	4.78	дд	H3'(2.1), 2'OH(4.1)'
2'OH	3.51	д	H2'(4.1)
3'	6.07	дд	NH(8.6), H2'(2.1)
5'	7.04	дд	(3.5), (5.0)
1OH	1.68	с	
2	5.69	д	H3(7.0)
3	3.85	д	H2(7.0)
4Ac	2.42	с	
5	4.96	примерно д	
6a	2.45-2.60	примерно м	
6b	1.89	ddd	H7(10.9), H5(2.5), H6a(14.5)
7	4.42	ddd	7OH(4.2), H6a(6.8), H6b(10.8)
7OH	2.45-2.60	примерно м	
10	6.32	с	
13	6.27	примерно т	H14a,b(9.0)
14a	2.40-2.43	примерно м	
14b	2.34	дд	H14a(15.5), H13(9.0)
Me 16	1.16	с	
Me 17	1.25	примерно м	
Me18	1.84	с	
Me19	1.70	с	
20a	4.31	д	H20b(8.5)
20b	4.22	д	H20a(8.5)
о- бензоат	8.14-8.16	м	
о- бензамид	7.72-7.73	м	
NH	6.88	д	H3'(8.6)
CH3CH2	1.24	т	CH3CH2(7.0)
CH3CH2	2.45-2.60	примерно м	

Пример 2

По методикам, описанным в примере 1, заменяя используемый в примере 1 β -лактамы другими, соответствующим образом защищенными β -лактамами, получают ряд соединений, отвечающих структурной формуле (13) и с сочетаниями заместителей, указанными в следующей таблице:



(13)

Соединение	X ₅	X ₃	R ₁₀	Т. пл., °C
0499	tBuOCO-	изо бутенил	EtCOO-	144-146
0503	tBuOCO-	2-пиридил	EtCOO-	160-161
0517	tBuOCO-	3-пиридил	EtCOO-	
0521	tBuOCO-	4-пиридил	EtCOO-	172-173
0536	tBuOCO-	2-фурил	EtCOO-	158-160
0549	tBuOCO-	3-фурил	EtCOO-	
0550	tBuOCO-	2-тиенил	EtCOO-	166-169
0562	tBuOCO-	3-тиенил	EtCOO-	172-174
0578	tBuOCO-	циклопропил	EtCOO-	
0583	tBuOCO-	изопропил	EtCOO-	
0596	tBuOCO-	циклобутил	EtCOO-	
0602	tBuOCO-	п-нитрофенил	EtCOO-	
0611	tBuOCO-	фенил	EtCOO-	

0625	PhCO-	изобутенил	EtCOO-	213
0634	PhCO-	2-пиридил	EtCOO-	148
0647	PhCO-	3-пиридил	EtCOO-	164
0659	PhCO-	4-пиридил	EtCOO-	160
0663	PhCO-	2-фурил	EtCOO-	157
0670	PhCO-	3-фурил	EtCOO-	153-156
0687	PhCO-	2-тиенил	EtCOO-	155
0691	PhCO-	3-тиенил	EtCOO-	158
0706	PhCO-	циклопропил	EtCOO-	144
0719	PhCO-	изопропил	EtCOO-	152
0720	PhCO-	циклобутил	EtCOO-	159
0732	PhCO-	п-нитрофенил	EtCOO-	160
0748	PhCO-	фенил	EtCOO-	159
0838	tBuOCO-	изобутенил	cproCOO-	148-150
0843	tBuOCO-	2-фурил	cproCOO-	161-164
0854	tBuOCO-	2-тиенил	cproCOO-	168-171
0860	tBuOCO-	циклопропил	cproCOO-	
0879	tBuOCO-	п-нитрофенил	cproCOO-	
0882	tBuOCO-	фенил	cproCOO-	
0890	PhCO-	изобутенил	cproCOO-	
0908	PhCO-	2-фурил	cproCOO-	
0919	PhCO-	2-тиенил	cproCOO-	
0923	PhCO-	циклопропил	cproCOO-	
0937	PhCO-	фенил	cproCOO-	
0947	tBuOCO-	изобутенил	PrCOO-	155-156
0951	tBuOCO-	2-пиридил	PrCOO-	145-147
0966	tBuOCO-	3-пиридил	PrCOO-	164-165
0978	tBuOCO-	4-пиридил	PrCOO-	167-168
0983	tBuOCO-	2-фурил	PrCOO-	141-142
0999	tBuOCO-	3-фурил	PrCOO-	165-167
1003	tBuOCO-	2-тиенил	PrCOO-	146-147

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

1011	tBuOCO-	3-тиенил	PrCOO-	144-145
1020	tBuOCO-	2-фурил	PrCOO-	212-213
1031	tBuOCO-	изопропил	PrCOO-	147-148
1044	tBuOCO-	циклобутил	PrCOO-	163-164
1060	tBuOCO-	фенил	PrCOO-	156-157
1879	tBuOCO-	изобутенил	2-ThCOO-	168-179
1883	tBuOCO-	2-пиридил	2-ThCOO-	178-179
1892	tBuOCO-	2-фурил	2-ThCOO-	179-180
1900	tBuOCO-	2-тиенил	2-ThCOO-	182-184
1911	tBuOCO-	п-нитрофенил	2-ThCOO-	189-191
1923	tBuOCO-	3-фурил	2-ThCOO-	240-243
1939	tBuOCO-	3-тиенил	2-ThCOO-	
1948	tBuOCO-	3-пиридил	2-ThCOO-	177-178
1954	tBuOCO-	4-пиридил	2-ThCOO-	214-216
1964	tBuOCO-	изопропил	2-ThCOO-	233-234
1970	tBuOCO-	циклобутил	2-ThCOO-	148-149
1988	tBuOCO-	фенил	2-ThCOO-	220-222
2101	tBuOCO-	изобутенил	2-FuCOO-	180-181
2111	tBuOCO-	2-пиридил	2-FuCOO-	183-184
2124	tBuOCO-	3-пиридил	2-FuCOO-	179-181
2132	tBuOCO-	4-пиридил	2-FuCOO-	218-219
2142	tBuOCO-	2-фурил	2-FuCOO-	189-190
2159	tBuOCO-	3-фурил	2-FuCOO-	172-173
2164	tBuOCO-	2-тиенил	2-FuCOO-	185-186
2173	tBuOCO-	3-тиенил	2-FuCOO-	172-174
2181	tBuOCO-	изопропил	2-FuCOO-	236-237
2199	tBuOCO-	циклобутил	2-FuCOO-	193-194
2202	tBuOCO-	п-нитрофенил	2-FuCOO-	193-194
2212	tBuOCO-	фенил	2-FuCOO-	230-231
2226	tBuOCO-	изобутенил	iPrCOO-	143-145
2238	tBuOCO-	2-пиридил	iPrCOO-	159-162

2242	tBuOCO-	3-пиридил	iPrCOO-	165-168
2255	tBuOCO-	4-пиридил	iPrCOO-	175-178
2269	tBuOCO-	2-фурил	iPrCOO-	149-151
2273	tBuOCO-	3-фурил	iPrCOO-	160-162
2287	tBuOCO-	2-тиенил	iPrCOO-	157-160
2291	tBuOCO-	3-тиенил	iPrCOO-	142-144
2306	tBuOCO-	изопропил	iPrCOO-	162-165
2319	tBuOCO-	изопропил	iPrCOO-	147-150
2320	tBuOCO-	п-нитрофенил	iPrCOO-	164-166
2332	tBuOCO-	изобутенил	tC ₃ H ₅ COO-	148-149
2348	tBuOCO-	2-пиридил	tC ₃ H ₅ COO-	155-156
2353	tBuOCO-	3-пиридил	tC ₃ H ₅ COO-	164-166
2366	tBuOCO-	4-пиридил	tC ₃ H ₅ COO-	170-173
2379	tBuOCO-	2-фурил	tC ₃ H ₅ COO-	150-152
2380	tBuOCO-	3-фурил	tC ₃ H ₅ COO-	149-150
2392	tBuOCO-	2-тиенил	tC ₃ H ₅ COO-	159-161
2408	tBuOCO-	3-тиенил	tC ₃ H ₅ COO-	154-155
2413	tBuOCO-	изопропил	tC ₃ H ₅ COO-	152-154
2424	tBuOCO-	циклобутил	tC ₃ H ₅ COO-	149-150
2439	tBuOCO-	п-нитрофенил	tC ₃ H ₅ COO-	169-170
2442	tBuOCO-	фенил	tC ₃ H ₅ COO-	155-156
2455	tBuOCO-	изобутенил	ibueCOO-	187-188
2464	tBuOCO-	2-пиридил	ibueCOO-	161-163
2472	tBuOCO-	4-пиридил	ibueCOO-	158-159
2488	tBuOCO-	2-фурил	ibueCOO-	165-166
2499	tBuOCO-	3-фурил	ibueCOO-	164-165
2503	tBuOCO-	2-тиенил	ibueCOO-	163-164
2511	tBuOCO-	3-тиенил	ibueCOO-	157-158

RU 2 262 506 C2

2520	tBuOCO-	фенил	ibueCOO-	159-160
2781	tBuOCO-	3-фурил	cproCOO-	167-168
2794	tBuOCO-	3-тиенил	cproCOO-	169-170

5

2802	tBuOCO-	2-пиридил	cproCOO-	173-174
2813	tBuOCO-	4-пиридил	cproCOO-	179-180
2826	PhCO-	3-фурил	cproCOO-	173-175
2838	PhCO-	3-тиенил	cproCOO-	174-175
2844	PhCO-	2-пиридил	cproCOO-	169-170

10

2855	PhCO-	4-пиридил	CproCOO-	184-185
2869	PhCO-	п-нитрофенил	cproCOO-	183-185
3053	2-FuCO-	2-тиенил	EtCOO-	168-169
3071	iPrOCO-	2-тиенил	CproCOO-	160-161
3096	EtOCO-	2-тиенил	PrCOO-	146-148

15

3102	iuOCO-	2-фурил	cproCOO-	142-144
3110	iBuOCO-	2-фурил	PrCOO-	120-121
3129	iBuOCO-	2-тиенил	cproCOO-	145-147
3132	nPrCO-	2-тиенил	cproCOO-	149-151
3148	nPrCO-	2-тиенил	PrCOO-	152-154

20

3163	iBuOCO-	2-тиенил	EtCOO-	138-140
3204	PhCO-	2-фУрил	PrCOO-	151-152
3219	nPrCO-	2-фурил	EtCOO-	148-149
3222	nPrCO-	2-фурил	PrCOO-	144-145
3258	PhCO-	2-тиенил	PrCOO-	150-152

25

3265	iBuOCO-	2-тиенил	PrCOO-	132-134
3297	2-FuCO-	2-тиенил	cproCOO-	172-173
3314	nPrCO-	2-тиенил	PrCOO-	160-162
3352	2-FuCO-	2-тиенил	PrCOO-	155-157
3361	iPrOCO-	2-тиенил	EtCOO-	154-156

30

3370	EtOCO-	2-тиенил	EtCOO-	205-207
3408	2-ThCO-	2-тиенил	PrCOO-	171-172
3417	iPrOCO-	2-фурил	PrCOO-	135-136
3425	2-ThCO-	2-тиенил	EtCOO-	163-164
3453	2-ThCO-	2-тиенил	cproCOO-	165-167

35

3482	PhCO-	циклопропил	PrCOO-	143-144
3494	tC ₃ H ₅ CO-	2-тиенил	EtCOO-	164-165
3513	tC ₃ H ₅ CO-	2-тиенил	cproCOO-	170-172
3522	iPrOCO-	2-фурил	EtCOO-	153-155

40

3535	EtOCO-	2-фурил	EtCOO-	145-147
3543	C ₄ H ₇ CO-	2-тиенил	cproCOO-	240-242
3588	C ₄ H ₇ CO-	2-тиенил	EtCOO-	249-250
3595	tC ₃ H ₅ CO-	2-тиенил	PrCOO-	148-149
3603	C ₄ H ₇ CO-	2-тиенил	PrCOO-	134-135

45

3644	2-ThCO-	2-фурил	EtCOO-	158-160
3656	2-ThCO-	2-фурил	PrCOO-	148-149
3663	2-ThCO-	2-фурил	cproCOO-	161-163
3677	EtOCO-	2-фурил	cproCOO-	149-151
3686	2-FuCO-	2-фурил	PrCOO-	151-152

50

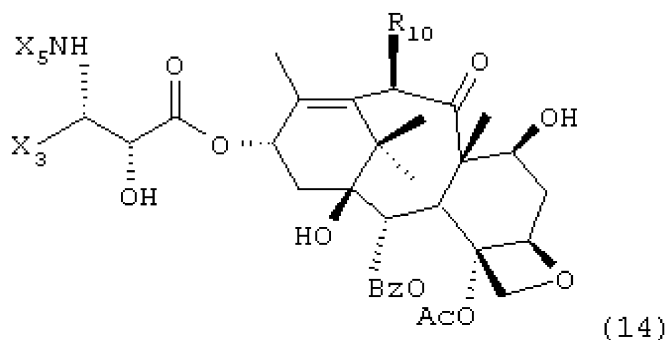
3693	EtOCO-	2-фурил	PrCOO-	129-130
3800	C ₄ H ₇ CO-	2-фурил	PrCOO-	129-130
3818	2-FuCO-	2-фурил	EtCOO-	162-164
3853	iPrOCO-	2-фурил	cproCOO-	148-150
3866	2-FuCO-	2-фурил	cproCOO-	175-177

3994	tC ₃ H ₅ CO-	2-фурил	PrCOO-	119-120
4051	EtOCO-	2-тиенил	cproCOO-	158-160
4062	nPrCO-	2-фурил	cproCOO-	153-155
4112	3-PyCO-	2-тиенил	cproCOO-	169-171
4121	3-PyCO-	2-тиенил	EtCOO-	160-161
4190	3-PyCO-	2-тиенил	PrCOO-	149-150
4207	4-PyCO-	2-тиенил	EtCOO-	159-160

4329	ibueCO-	2-тиенил	CproCOO-	148-150
4335	ibueCO	2-тиенил	EtCOO-	157-159
4344	lbueCO	2-тиенил	PrCOO-	146-148
4665	iBuOCO-	3-фурил	CproCOO-	149-151
4704	iBuOCO-	3-фурил	PrCOO-	153-155
4711	iBuOCO-	2-тиенил	EtCOO-	135-137
4720	iBuOCO-	изобутенил	cproCOO-	150-153
4799	iBuOCO-	циклопропил	EtCOO-	144-148
4808	iBuOCO-	циклопропил	nPrCOO-	132-134
4834	iBuOCO-	3-тиенил	nPrCOO-	131-133
4888	tC ₃ H ₅ CO-	3-фурил	EtCOO-	150-152
4919	tC ₃ H ₅ CO-	3-фурил	nPrCOO-	142-145
4944	tC ₃ H ₅ CO-	3-фурил	cproCOO-	174-176
5011	iBuOCO-	3-тиенил	cproCOO-	154-156
5040	tC ₃ H ₅ CO-	3-тиенил	cproCOO-	165-166
5065	iBuOCO-	изобутенил	EtCOO-	130-132
5144	iBuOCO-	изобутенил	nPrCOO-	129-130
5232	iBuOCO-	циклопропил	cproCOO-	137-139
5495	iBuOCO-	3-фурил	EtCOO-	
6522	tAmOCO-	2-фурил	EtCOO-	141-143

Пример 3

По методикам, описанным в примере 1 и в каком-либо другом месте настоящего изобретения, могут быть получены следующие конкретные таксаны, отвечающие структурной формуле (14), где R₁₀ имеет вышеуказанное значение, включая где R₁₀ представляет собой R_{10a}COO- и R_{10a} означает (i) замещенный или незамещенный (C₂-C₈)-алкил, такой, как этил, или линейный, разветвленный или циклический пропил, бутил, пентил или гексил; (ii) замещенный или незамещенный (C₂-C₈)-алкенил, такой, как этенил или линейный, разветвленный или циклический пропенил, бутенил, пентенил или гексенил; (iii) замещенный или незамещенный (C₂-C₈)-алкинил, такой, как этинил или линейный или разветвленный пропинил, бутинил, пентинил или гексинил; (iv) замещенный или незамещенный фенил или (v) замещенный или незамещенный гетероароматический остаток, такой, как фурил, тиенил или пиридил. Заместители могут быть такими, которые указаны в каком-либо другом месте настоящего описания для замещенного углеводородного остатка. Согласно одному варианту осуществления, R₁₀ может представлять собой R_{10a}COO-, где R_{10a} означает этил, линейный, разветвленный или циклический пропил, линейный или разветвленный пропенил, изобутенил, фурил или тиенил.



5

10

15

20

X ₅	X ₃	R ₁₀
tBuOCO-	2-фурил	R _a COO-
tBuOCO-	3-фурил	R _a COO-
tBuOCO-	2-тиенил	R _a COO-
tBuOCO-	3-тиенил	R _a COO-
tBuOCO-	2-пиридил	R _a COO-
tBuOCO-	3-пиридил	R _a COO-
tBuOCO-	4-пиридил	R _a COO-
tBuOCO-	изобутенил	R _a COO-
tBuOCO-	изопропил	R _a COO-
tBuOCO-	циклопропил	R _a COO-
tBuOCO-	циклобутил	R _a COO-
tBuOCO-	циклопентил	R _a COO-
tBuOCO-	фенил	R _a COO-
бензоил	2-фурил	R _a COO-
бензоил	3-фурил	R _a COO-
бензоил	2-тиенил	R _a COO-
бензоил	3-тиенил	R _a COO-
бензоил	2-пиридил	R _a COO-
бензоил	3-пиридил	R _a COO-
бензоил	4-пиридил	R _a COO-

25

30

35

40

45

50

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

2-ThCO-	фенил	R _a COO-
2-PyCO-	2-фурил	R _a COO-

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

2-РyCO-	3-фурил	R _a COO-
2-РyCO-	2-тиенил	R _a COO-
2-РyCO-	3-тиенил	R _a COO-
2-РyCO-	2-пиридил	R _a COO-
2-РyCO-	3-пиридил	R _a COO-
2-РyCO-	4-пиридил	R _a COO-
2-РyCO-	изобутенил	R _a COO-
2-РyCO-	изопропил	R _a COO-
2-РyCO-	циклопропил	R _a COO-
2-РyCO-	циклобутил	R _a COO-
2-РyCO-	циклопентил	R _a COO-
2-РyCO-	фенил	R _a COO-
3-РyCO-	2-фурил	R _a COO-
3-РyCO-	3-фурил	R _a COO-
3-РyCO-	2-таенил	R _a COO-
3-РyCO-	3-тиенил	R _a COO-
3-РyCO-	2-пиридил	R _a COO-
3-РyCO-	3-пиридил	R _a COO-
3-РyCO-	4-пиридил	R _a COO-
3-РyCO-	изобутенил	R _a COO-
3-РyCO-	изопропил	R _a COO-
3-РyCO-	циклопропил	R _a COO-
3-РyCO-	циклобутил	R _a COO-
3-РyCO-	циклопентил	R _a COO-
3-РyCO-	фенил	R _a COO-
4-РyCO-	2-фурил	R _a COO-
4-РyCO-	3-фурил	R _a COO-
4-РyCO-	2-тиенил	R _a COO-
4-РyCO-	3-тиенил	R _a COO-

4-РyCO-	2-пиридил	R _a COO-
4-РyCO-	3-пиридил	R _a COO-
4-РyCO-	4-пиридил	R _a COO-
4-РyCO-	изобутенил	R _a COO-
4-РyCO-	изопропил	R _a COO-
4-РyCO-	циклопропил	R _a COO-
4-РyCO-	циклобутил	R _a COO-
4-РyCO-	циклопентил	R _a COO-
4-РyCO-	фенил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-фурил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	3-фурил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-тиенил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	3-тиенил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	2-пиридил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	3-пиридил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	4-пиридил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	изобутенил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	изопропил	R _a COO-
C ₄ H ₇ O-	циклопропил	R _a COO-
C ₄ H ₇ O-	циклобутил	R _a COO-
C ₄ H ₇ O-	циклопентил	R _a COO-
C ₄ H ₇ CO-	фенил	R _a COO-
EtOCO-	2-фурил	R _a COO-
EtOCO-	3-фурил	R _a COO-
EtOCO-	2-тиенил	R _a COO-
EtOCO-	3-таенил	R _a COO-

5

EtOCO-	2-пиридил	R _a COO-
EtOCO-	3-пиридил	R _a COO-
EtOCO-	4-пиридил	R _a COO-
EtOCO-	изобутенил	R _a COO-
EtOCO-	изопропил	R _a COO-

10

EtOCO-	циклопропил	R _a COO-
EtOCO-	циклобутил	R _a COO-
EtOCO-	циклопентил	R _a COO-
EtOCO-	фенил	R _a COO-
ibueCO-	2-фурил	R _a COO-
ibueCO-	3-фурил	R _a COO-
ibueCO-	2-тиенил	R _a COO-
ibueCO-	3-тиенил	R _a COO-
ibueCO-	2-пиридил	R _a COO-
ibueCO-	3-пиридил	R _a COO-
ibueCO-	4-пиридил	R _a COO-
ibueCO-	изобутенил	R _a COO-
ibueCO-	изопропил	R _a COO-
ibueCO-	циклопропил	R _a COO-
ibueCO-	циклобутил	R _a COO-
ibueCO-	циклопентил	R _a COO-
ibueCO-	фенил	R _a COO-
IBuCO-	2-фурил	R _a COO-
IBuCO-	3-фурил	R _a COO-
IBuCO-	2-тиенил	R _a COO-
IBuCO-	3-тиенил	R _a COO-
IBuCO-	2-пиридил	R _a COO-
IBuCO-	3-пиридил	R _a COO-
IBuCO-	4-пиридил	R _a COO-
IBuCO-	изобутенил	R _a COO-
IBuCO-	изопропил	R _a COO-
IBuCO-	циклопропил	R _a COO-
IBuCO-	циклобутил	R _a COO-
IBuCO-	циклопентил	R _a COO-
IBuCO-	фенил	R _a COO-
iBuOCO-	2-фурил	R _a COO-

25

30

35

40

45

50

iBuOCO-	3-фурил	R _a COO-
iBuOCO-	2-тиенил	R _a COO-
iBuOCO-	3-тиенил	R _a COO-
iBuOCO-	2-пиридил	R _a COO-
iBuOCO-	3-пиридил	R _a COO-
iBuOCO-	4-пиридил	R _a COO-
iBuOCO-	изобутенил	R _a COO-
iBuOCO-	изопропил	R _a COO-
iBuOCO-	циклопропил	R _a COO-
iBuOCO-	циклобутил	R _a COO-
iBuOCO-	циклопентил	R _a COO-
IBuCO-	фенил	R _a COO-
1PЮCO-	2-фурил	R _a COO-
iPrOCO-	3-фурил	R _a COO-
iPrOCO-	2-тиенил	R _a COO-
iPrOCO-	3-тиенил	R _a COO-
iPrOCO-	2-пиридил	R _a COO-
iPrOCO-	3-пиридил	R _a COO-

5

iPrOCO-	4-пиридил	R _a COO-
iPrOCO-	изобутенил	R _a COO-
iPrOCO-	изопропил	R _a COO-
iPrOCO-	циклопропил	R _a COO-
iPrOCO-	циклобутил	R _a COO-
iPrOCO-	циклопентил	R _a COO-
iPrOCO-	фенил	R _a COO-
nPrOCO-	2-фурил	R _a COO-
nPrOCO-	3-фурил	R _a COO-
nPrOCO-	2-тиенил	R _a COO-
nPrOCO-	3-таенил	R _a COO-
nPrOCO-	2-пиридил	R _a COO-
nPrOCO-	3-пиридил	R _a COO-

10

15

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

20

25

30

35

40

45

50

2-FuCO-	циклопентил	EtCOO-
2-FuCO-	фенил	EtCOO-
2-ThCO-	3-фурил	EtCOO-
2-ThCO-	3-тиенил	EtCOO-
2-ThCO-	2-пиридил	EtCOO-
2-ThCO-	3-пиридил	EtCOO-
2-ThCO-	4-пиридил	EtCOO-
2-ThCO-	изобутенил	EtCOO-
2-ThCO-	изопропил	EtCOO-
2-ThCO-	циклопропил	EtCOO-
2-ThCO-	циклобутил	EtCOO-
2-ThCO-	циклопентил	EtCOO-

5

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

10

15

20

25

30

35

40

45

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

50

EtOCO-	3-тиенил	EtCOO-
EtOCO-	2-пиридил	EtCOO-
EtOCO-	3-пиридил	EtCOO-
EtOCO-	4-пиридил	EtCOO-
EtOCO-	изобутенил	EtCOO-
EtOCO-	изопропил	EtCOO-
EtOCO-	циклопропил	EtCOO-
EtOCO-	циклобутил	EtCOO-

5

10

15

20

EtOCO-	циклопентил	EtCOO-
EtOCO-	фенил	EtCOO-
ibueCO-	2-фурил	EtCOO-
ibueCO-	3-фурил	EtCOO-
ibueCO-	3-тиенил	EtCOO-
ibueCO-	2-пиридил	EtCOO-
ibueCO-	3-пиридил	EtCOO-
ibueCO-	4-пиридил	EtCOO-
ibueCO-	изобутенил	EtCOO-
ibueCO-	изопропил	EtCOO-
ibueCO-	циклопропил	EtCOO-
ibueCO-	циклобутил	EtCOO-
ibueCO-	циклопентил	EtCOO-
ibueCO-	фенил	EtCOO-
IBuCO-	2-фурил	EtCOO-
IBuCO-	3-фурил	EtCOO-
IBuCO-	2-тиенил	EtCOO-
IBuCO-	3-тиенил	EtCOO-
IBuCO-	2-пиридил	EtCOO-
IBuCO-	3-пиридил	EtCOO-
IBuCO-	4-пиридил	EtCOO-
IBuCO-	изобутенил	EtCOO-
IBuCO-	изопропил	EtCOO-

25

30

35

40

45

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

50

nPrOCO-	изобутенил	EtCOO-
nPrOCO-	изопропил	EtCOO-
nPrOCO-	циклопропил	EtCOO-
nPrOCO-	циклобутил	EtCOO-
nPrOCO-	циклопентил	EtCOO-
nPrOCO-	фенил	EtCOO-

NPrCO-	3-фурил	EtCOO-
NPrCO-	3-тиенил	EtCOO-
NPrCO-	2-пиридил	EtCOO-
NPrCO-	3-пиридил	EtCOO-
NPrCO-	4-пиридил	EtCOO-
NPrCO-	изобутирил	EtCOO-
NPrCO-	изопропил	EtCOO-
NPrCO-	циклопропил	EtCOO-
NPrCO-	циклобутил	EtCOO-
NPrCO-	циклопентил	EtCOO-
nPrOCO-	фенил	EtCOO-

Пример 4

По методикам, описанным в примере 1 и в каком-либо другом месте настоящего описания, могут быть получены следующие конкретные таксаны, отвечающие структурной формуле (15), где R_7 означает гидроксигруппу и R_{10} в каждой из групп (то есть, каждой из групп соединений от «А» до «К») имеет вышеуказанное значение, включая где R_{10} представляет собой $R_{10a}COO-$ и R_{10a} означает (i) замещенный или незамещенный, предпочтительно незамещенный, (C_2-C_8) -алкил (линейный, разветвленный или циклический), такой, как этил, пропил, бутил, пентил или гексил; (ii) замещенный или незамещенный, предпочтительно незамещенный, (C_2-C_8) -алкенил (линейный, разветвленный или циклический) такой, как этенил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил; (iii) замещенный или незамещенный, предпочтительно незамещенный, (C_2-C_8) -алкинил (линейный или разветвленный), такой, как этинил, пропирил, бутирил, пентинил или гексирил; (iv) замещенный или незамещенный, предпочтительно незамещенный, фенил или (v) замещенный или незамещенный, предпочтительно незамещенный, гетероароматический остаток, такой, как фурил, тиенил или пиридил.

В группе соединений «А» X_{10} является таким, как указано в каком-либо другом месте настоящего описания. Гетероциклический остаток предпочтительно представляет собой замещенный или незамещенный фурил, тиенил или пиридил; X_{10} означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил (например, трет-бутил) и R_7 и R_{10} , каждый, имеют пространственную бета-конфигурацию.

В группе соединений «В» X_{10} и R_{2a} являются такими, как указано в каком-либо другом месте настоящего описания. Гетероциклический остаток предпочтительно представляет собой замещенный или незамещенный фурил, тиенил или пиридил; X_{10} предпочтительно означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил (например, трет-бутил); R_{2a} предпочтительно означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил; и R_7 и R_{10} , каждый, имеют пространственную бета-конфигурацию.

В группе соединений «С» X_{10} и R_{9a} являются такими, как указано в каком-либо другом месте настоящего описания. Гетероциклический остаток предпочтительно представляет собой замещенный или незамещенный фурил, тиенил или пиридил; X_{10} предпочтительно означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил (например, трет-бутил); R_{9a} предпочтительно означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил; и R_7 , R_9 и R_{10} , каждый, имеют пространственную бета-конфигурацию.

В группах соединений «D» и «E» X_{10} является таким, как указано в каком-либо другом месте настоящего описания. Гетероциклический остаток предпочтительно представляет собой замещенный или незамещенный фурил, тиенил или пиридил; X_{10} предпочтительно означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил (например, трет-бутил); и R_7 , R_9 (только в группе D) и R_{10} , каждый, имеют пространственную бета-конфигурацию.

В группе соединений «F» X_{10} , R_{2a} и R_{9a} являются такими, как указано в каком-либо другом месте настоящего описания. Гетероциклический остаток предпочтительно представляет собой замещенный или незамещенный фурил, тиенил или пиридил;

X_{10} предпочтительно означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил (например, трет-бутил); R_{2a} предпочтительно означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил; и R_7 , R_9 и R_{10} , каждый, имеют пространственную бета-конфигурацию.

5 В группе соединений «G» X_{10} и R_{2a} являются такими, как указано в каком-либо другом месте настоящего описания. Гетероциклический остаток предпочтительно представляет собой замещенный или незамещенный фурил, тиенил или пиридил; X_{10} предпочтительно означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил (например, трет-бутил); R_{2a} предпочтительно означает замещенный или
10 незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил; и R_7 , R_9 и R_{10} , каждый, имеют пространственную бета-конфигурацию.

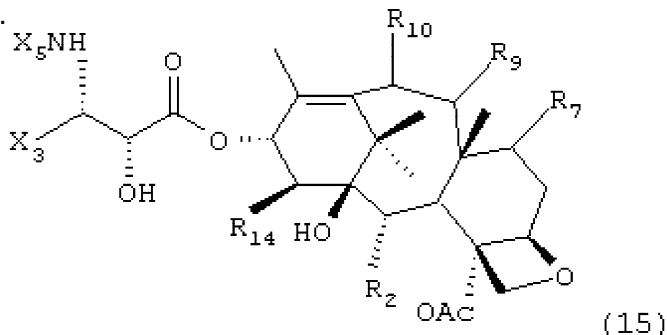
В группе соединений «H» X_{10} является таким, как указано в каком-либо другом месте настоящего описания. Гетероциклический остаток предпочтительно представляет собой замещенный или незамещенный фурил, тиенил или пиридил; X_{10} предпочтительно
15 означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил (например, трет-бутил), R_{2a} предпочтительно означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил и R_7 и R_{10} , каждый, имеют пространственную бета-конфигурацию.

В группе соединений «I» X_{10} и R_{2a} являются такими, как указано в каком-либо другом месте настоящего описания. Гетероциклический остаток предпочтительно представляет собой замещенный или незамещенный фурил, тиенил или пиридил; X_{10} предпочтительно
20 означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил (например, трет-бутил); R_{2a} предпочтительно означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил; и R_7 и R_{10} , каждый, имеют пространственную бета-конфигурацию.
25

В группе соединений «J» X_{10} и R_{2a} являются такими, как указано в каком-либо другом месте настоящего описания. Гетероциклический остаток предпочтительно представляет собой замещенный или незамещенный фурил, тиенил или пиридил; X_{10} предпочтительно
30 означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил (например, трет-бутил); R_{2a} предпочтительно означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил; и R_7 , R_9 и R_{10} , каждый, имеют пространственную бета-конфигурацию.

В группе соединений «K» X_{10} , R_{2a} и R_{9a} являются такими, как указано в каком-либо другом месте настоящего описания. Гетероциклический остаток предпочтительно
35 представляет собой замещенный или незамещенный фурил, тиенил или пиридил; X_{10} предпочтительно означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил (например, трет-бутил); R_{2a} предпочтительно означает замещенный или незамещенный фурил, тиенил, пиридил, фенил или низший алкил; и R_7 , R_9 и R_{10} , каждый, имеют пространственную бета-конфигурацию.

40 Любыми заместителями каждого из радикалов X_3 , X_5 , R_2 , R_9 , R_{10} могут быть углеводородные остатки или любые из содержащих гетероатом заместителей, выбранных из группы, состоящей из гетероциклического остатка, алкоксила, алкенокси-, алкинокси-, арилоксигруппы; гидроксила; защищенного гидроксила; кето-, ацилокси-, нитро-, amino-, амидогруппы; тиольной, кетальной, ацетальной, сложноэфирной или простой эфирной
45 группы, но не содержащих фосфора.



5

10

15

Группа	X ₅	X ₃	R ₁₀	R ₂	R ₉	R ₁₄
A1	-COOX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A2	-COX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A3	-CONHX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A4	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A5	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A6	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A7	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A8	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A9	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A10	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
AH	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A12	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
B1	-COOX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B2	-COX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B3	-CONHX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B4	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H

20

25

30

B5	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B6	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B7	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B8	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B9	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B10	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B11	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
B12	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	H
C1	-COOX ₁₀	гетероциклические остаток	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9aq} COO-	H
C2	-COX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C3	-CONHX ₁₀	гетероциклические остаток	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C4	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C5	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C6	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C7	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C8	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H

35

40

45

50

C9	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C10	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C11	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C12	-COMHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
D1	-COOX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D2	-COX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D3	-CONHX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D4	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D5	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D6	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D7	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D8	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D9	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D10	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D11	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D12	-COMHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H

E1	-COOX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E2	-COX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH

101520253035404550

5

10

16	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
17	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
18	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
19	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
L10	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
L11	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
L12	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	O	OH
J1	-COOX ₁₀	гетероциклические остаток	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J2	-COX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J3	-COMHX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J4	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J5	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J6	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH

15

20

25

J7	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J8	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J9	-COMHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J10	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J11	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J12	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	OH	OH
K1	-COOX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K2	-COX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K3	-CONHX ₁₀	гетероциклический остаток	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K4	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K5	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K6	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K7	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K8	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K9	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкенил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K10	-COOX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH

30

K11	-COX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K12	-CONHX ₁₀	необязательно замещенный C ₂ -C ₈ алкинил	R _{10a} COO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH

Пример 5

35

40

45

50

Цитотоксичность *in vitro*, определяемая путем анализа образования колонии клеток Четыреста клеток (HCT116) помещали в чашки Петри диаметром 60 мм, содержащие 2,7 мл среды (модифицированная среда Мак-Коя 5а, содержащая 10% фетальной телячьей сыворотки и 100 единиц/мл пенициллина и 100 г/мл стрептомицина). Клетки инкубировали в инкубаторе с атмосферой CO₂ при температуре 37°C в течение 5 часов для прикрепления к дну чашек Петри. Идентифицированные в примере 2 соединения были свежеприготовлены в среде в десятикратной по отношению к конечной концентрации, и затем 0,3 мл этого исходного раствора добавляли к 2,7 мл среды в чашке. Клетки затем инкубировали с лекарственными средствами в течение 72 часов при температуре 37°C. По окончании инкубации содержащие лекарственное средство среды декантировали, чашки промывали 4 мл сбалансированного солевого раствора Хенка (HBSS), добавляли 5 мл свежей среды, и чашки снова помещали в инкубатор для образования колонии. После инкубации в течение 7 дней подсчитывали колонии клеток при использовании счетчика колоний. Подсчитывали выжившие клетки и для каждого тестируемого соединения определяли значения ID₅₀ (концентрация лекарственного средства, вызывающая 50%-ное ингибирование образования колонии).

Соединение	IN VITRO ID ₅₀ (нм) НСТ116
таксол	2.1
доцетаксел	0.6
0499	<1
0503	<1
0517	<10
0521	<1
0536	<1

5	0549	<10
	0550	<10
	0562	<1
	0578	<1
	0583	<10
10	0596	<10
	0602	<1
	0611	<10
15	0625	<1
	0634	<10
	0647	12.0
20	0659	<1
	0663	<1
	0670	<1
25	0687	<1
	0691	<1
	0706	<1
30	0719	<10
	0720	<10
	0732	<10
35	0748	<10
	0838	<1
	0843	<1
40	0854	<1
	0860	<1
	0879	<1
45	0882	<1
	0890	<1
	0908	<1
50	0919	<1
	0923	<1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

0937	<10
0947	<1
0951	<1
0966	<10
0978	<1
0983	<1
0999	<1
1003	<1
1011	<1
1020	<1
1031	<10
1044	<1
1060	<1
1879	<10
1883	<10
1892	<1
1900	<1
1911	<10
1923	<1
1939	<1
1948	<10
1954	<1
1964	<10
1970	<10
1988	<10
2101	<1
2111	<1
2124	<10
2132	<1
2142	<1
2159	<1

	2164	<1
	2173	<1
5	2181	<10
	2199	<10
	2202	<1
10	2212	<10
	2226	<1
	2238	<1
15	2242	<10
	2255	<1
	2269	<1
	2273	<1
20	2287	<1
	2291	<1
	2306	<10
25	2319	<10
	2320	<1
	2332	<1
30	2348	<1
	2353	<10
	2366	<1
35	2379	<1
	2380	<1
	2392	<1
40	2408	<1
	2413	<10
	2424	<10
45	2439	<10
	2442	<1
	2455	<10
50	2464	<1

	2472	<1
	2488	<1
5	2499	<1
	2503	<1
	2511	<1
10	2520	<10
	2781	<1
	2794	<1
	2802	<1
15	2813	<1
	2826	<1
	2838	<1
20	2844	<10
	2855	<1
	2869	<10
25	3053	<1
	3071	<1
	3096	<1
30	3102	<1
	3110	<1
	3129	<10
35	3132	<1
	3148	<1
	3163	<1
40	3204	<1
	3219	<1
	3222	<1
	3258	<1
45	3265	<10
	3297	<1
50	3314	<1

	3352	<1
	3361	<1
5	3370	<1
	3408	<1
	3417	<1
10	3425	<1
	3453	<1
	3482	<1
	3494	<1
15	3513	<1
	3522	<1
	3535	<1
20	3543	<10
	3588	<10
	3595	<1
25	3603	<10
	3644	<1
	3656	<1
30	3663	<1
	3677	<1
	3686	<1
35	3693	<1
	3800	<1
	3818	<1
40	3853	<1
	3866	<1
	3909	<1
45	3938	<10
	3945	<1
	3957	<10
50	3971	<1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

3982	<1
3994	<1
4051	<1
4062	<1
4112	<10
4121	<10
4190	<10
4207	<10
4329	<1
4335	<1
4344	<1
4665	<10
4704	<10
4711	<10
4720	<10
4799	<1
4808	<10
4834	<10
4888	<1
4919	<1
4944	<1
5011	<10
5040	<1
5065	<10
5144	<10
5232	<10
5495	<1
6522	<1

Пример 6

Приготовление растворов для перорального введения

Раствор 1

Противоопухолевое соединение 0499 растворяли в этаноле с получением раствора, содержащего 106 мг соединения на мл раствора. К раствору при перемешивании добавляли равный объем раствора Cremophor® EL, получая раствор, содержащий 53 мг соединения 0499 на мл раствора. Этот раствор разводили, используя 9 мас. частей физиологического раствора, получая фармацевтически приемлемый раствор для введения пациенту.

Раствор 2

Противоопухолевое соединение 0550 растворяли в этаноле с получением раствора, содержащего 140 мг соединения на мл раствора. К раствору при перемешивании добавляли равный объем раствора Cremophor® EL, получая раствор, содержащий 70 мг соединения 0550 на мл раствора. Этот раствор разводили, используя 9 мас. частей физиологического раствора, получая фармацевтически приемлемый раствор для введения пациенту.

Раствор 3

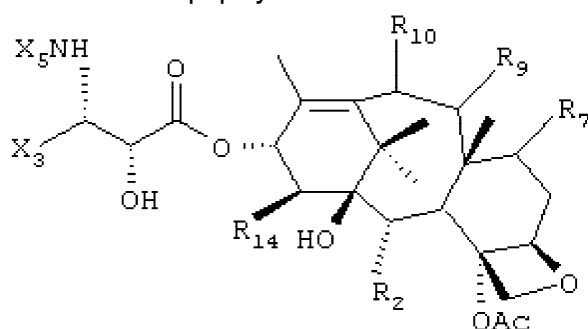
Противоопухолевое соединение 0611 растворяли в этаноле с получением раствора, содержащего 150 мг соединения на мл раствора. К раствору при перемешивании добавляли равный объем раствора Cremophor® EL, получая раствор, содержащий 75 мг соединения 0611 на мл раствора. Этот раствор разводили, используя 9 мас. частей физиологического раствора, получая фармацевтически приемлемый раствор для введения пациенту.

Раствор 4

Противоопухолевое соединение 0748 растворяли в этаноле с получением раствора, содержащего 266 мг соединения на мл раствора. К раствору при перемешивании добавляли равный объем раствора Cremophor® EL, получая раствор, содержащий 133 мг соединения 0748 на мл раствора. Этот раствор разводили, используя 9 мас. частей физиологического раствора, получая фармацевтически приемлемый раствор для введения пациенту.

Формула изобретения

1. Таксан формулы



- где R_2 означает бензоилокси группу;
 R_7 означает гидроксигруппу;
 R_9 означает кетогруппу;
 R_{10} означает $R_{10a}COO-$;
 R_{10a} означает (C_2-C_6) -алкил, (C_2-C_6) -алкенил, (C_3-C_6) -циклоалкил или 5-6-членную гетероароматическую группу, содержащую гетероатом, выбранный из O, S или N;
 R_{14} означает водород;
 X_3 означает (C_2-C_6) -алкил, (C_2-C_6) -алкенил, (C_3-C_6) -циклоалкил, фенил, необязательно замещенный NO_2 , или 5-6-членную гетероароматическую группу, содержащую гетероатом, выбранный из O, S или N;
 X_5 означает $-COX_{10}$ или $-COOX_{10}$;
 X_{10} означает (C_2-C_6) -алкил, (C_2-C_6) -алкенил, (C_3-C_6) -циклоалкил, фенил или 5-6-членную гетероароматическую группу, содержащую гетероатом, выбранный из O, S или N;
 Ac означает ацетил.
2. Таксан по п. 1, где R_{10a} означает (C_2-C_6) -алкил или (C_2-C_6) -алкенил.
 3. Таксан по п. 1, где R_{10a} означает (C_2-C_6) -алкил.
 4. Таксан по п. 1, где R_{10a} означает этил.
 5. Таксан по п. 4, где X_5 означает $-COOX_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.
 6. Таксан по любому из пп. 1-5, где X_3 означает 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, (C_2-C_6) -алкил или (C_2-C_6) -алкенил.

7. Таксан по любому из пп.1-4, где X_5 означает $-COX_{10}$ и X_{10} означает фенил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, (C_2-C_6) -алкил или (C_2-C_6) -алкенил, или X_5 означает $-COOX_{10}$ и X_{10} означает (C_2-C_6) -алкил или (C_2-C_6) -алкенил.

8. Таксан по любому из пп.1-4, где X_5 означает $-COX_{10}$ и X_{10} означает фенил

5 или X_5 означает $-COOX_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

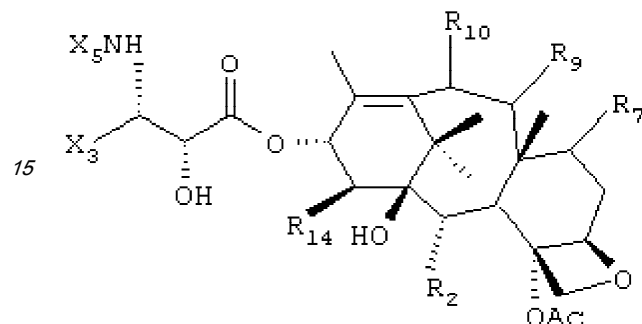
9. Таксан по п.5, где X_3 означает фурил или тиенил.

10. Таксан по п.5, где X_3 означает 2-фурил.

11. Таксан по п.5, где X_3 означает 2-тиенил.

12. Таксан по п.5, где X_3 означает (C_3-C_6) -циклоалкил.

10 13. Таксан формулы



20 где R_2 означает бензоилоксигруппу;

R_7 означает гидроксигруппу;

R_{10} означает $R_{10a}COO-$;

25 X_3 означает (C_2-C_6) -алкил, (C_2-C_6) -алкенил, (C_3-C_6) -циклоалкил, фенил, необязательно замещенный нитрогруппой, или 5-6-членную гетероароматическую группу, содержащую гетероатом, выбранный из O, S или N;

X_5 означает $-COX_{10}$ или $-COOX_{10}$;

X_{10} означает (C_2-C_6) -алкил, (C_2-C_6) -алкенил, (C_3-C_6) -циклоалкил, фенил или 5-6-членную гетероароматическую группу, содержащую гетероатом, выбранный из O, S или N;

30 R_{10a} означает (C_2-C_6) -алкил, (C_2-C_6) -алкенил, (C_3-C_6) -циклоалкил или 5-6-членную гетероароматическую группу, содержащую гетероатом, выбранный из O, S или N; и

Ac означает ацетил.

14. Таксан по п.13, где X_3 означает 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, (C_2-C_6) -алкил или (C_2-C_6) -алкенил.

15. Таксан по п.13, где X_3 означает фурил или тиенил.

35 16. Таксан по п.14, где X_3 означает (C_3-C_6) -циклоалкил.

17. Таксан по п.14, где X_3 означает изобутенил.

18. Таксан по п.13, где R_{10a} означает этил или пропил.

19. Таксан по п.18, где X_3 означает 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, (C_2-C_6) -алкил или (C_2-C_6) -алкенил.

40 20. Таксан по п.18, где X_3 означает фурил или тиенил.

21. Таксан по п.18, где X_3 означает (C_3-C_6) -циклоалкил.

22. Таксан по п.18, где X_3 означает изобутенил.

23. Таксан по любому из пп.13-22, где X_5 означает $-COX_{10}$ и X_{10} означает фенил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, (C_2-C_6) -алкил или (C_2-C_6) -алкенил или X_5 означает $-COOX_{10}$ и X_{10} означает (C_2-C_6) -алкил или (C_2-C_6) -алкенил.

24. Таксан по любому из пп.13-22, где X_5 означает $-COX_{10}$ и X_{10} означает фенил, или X_5 означает $-COOX_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

25. Таксан по п.13, где X_3 означает фурил или тиенил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-COX_{10}$ и X_{10} означает фенил или X_5 означает $-COOX_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

50 26. Таксан по п.13, где X_3 означает фурил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-COX_{10}$ и X_{10} означает фенил или X_5 означает $-COOX_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

27. Таксан по п.13, где X_3 означает тиенил, R_{10a} означает этил

и X_5 означает $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} означает фенил или X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

28. Таксан по п.13, где X_3 означает изобутенил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} означает фенил или X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

5 29. Таксан по п.13, где X_3 означает $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -алкил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} означает фенил или X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

30. Таксан по п.13, где X_3 означает 2-фурил или 2-тиенил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

10 31. Таксан по п.13, где X_3 означает 2-фурил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

32. Таксан по п.13, где X_3 означает 2-тиенил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

15 33. Таксан по п.13, где X_3 означает изобутенил, X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

34. Таксан по п.13, где X_3 означает $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -циклоалкил, R_{10a} означает этил, X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

20 35. Фармацевтическая композиция, обладающая противоопухолевой активностью, содержащая таксан по п.1 и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

36. Фармацевтическая композиция по п.35 для перорального введения.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп.35 и 36, где X_3 означает 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -алкил или $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -алкенил.

25 38. Фармацевтическая композиция по любому из пп.35 и 37, где R_{10a} означает этил или пропил.

39. Фармацевтическая композиция по п.38, где X_3 означает 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -алкил или $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -алкенил.

30 40. Фармацевтическая композиция по любому из пп.37 и 39, где X_5 означает $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} означает фенил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -алкил или $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -алкенил, или X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -алкил или $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -алкенил.

35 41. Фармацевтическая композиция по любому из пп.37-39, где X_5 означает $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} означает фенил или X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

42. Фармацевтическая композиция по п.37, где X_3 означает фурил или тиенил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} означает фенил, или X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

40 43. Фармацевтическая композиция по п.37, где X_3 означает фурил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} означает фенил, или X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

44. Фармацевтическая композиция по п.37, где X_3 означает тиенил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} означает фенил, или X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

45 45. Фармацевтическая композиция по п.37, где X_3 означает изобутенил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} означает фенил, или X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

50 46. Фармацевтическая композиция по п.37, где X_3 означает $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -алкил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} означает фенил, или X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

47. Фармацевтическая композиция по п.37, где X_3 означает 2-фурил или 2-тиенил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

48. Фармацевтическая композиция по п.37, где X_2 означает 2-фурил, R_{10a} означает этил

и X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

49. Фармацевтическая композиция по п.37, где X_3 означает 2-тиенил, R_{10a} означает этил, X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

50. Фармацевтическая композиция по п.37, где X_3 означает
5 изобутенил, X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

51. Фармацевтическая композиция по п.37, где X_3 означает (C_3-C_6) -циклоалкил, R_{10a} означает этил, X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

52. Композиция по п.38, где X_5 означает $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} означает фенил, или X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

10 53. Композиция по п.52, где X_3 означает изобутенил, R_{10a} означает этил, X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

54. Композиция по п.52, где X_3 означает фенил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

15 55. Композиция по п.52, где X_3 означает фурил или тиенил, R_{10a} означает этил, и X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

56. Композиция по п.52, где X_3 означает фурил.

57. Композиция по п.52, где X_3 означает фенил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} означает фенил.

20 58. Фармацевтическая композиция, обладающая противоопухолевой активностью, содержащая таксан по п.13 и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

59. Фармацевтическая композиция по п.58, включающая таксан по п.15.

60. Способ ингибирования роста опухоли у млекопитающего, включающий пероральное введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции,
25 содержащей таксан по п.1 и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

61. Способ по п.60, где X_3 означает 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, (C_2-C_6) -алкил или (C_2-C_6) -алкенил.

62. Способ по п.61, где R_{10a} означает этил или пропил.

30 63. Способ по п.62, где X_5 означает $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} означает фенил или X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

64. Способ по п.63, где X_3 означает изобутенил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

35 65. Способ по п.63, где X_3 означает фенил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

66. Способ по п.63, где X_3 означает фурил или тиенил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COOX}_{10}$ и X_{10} означает трет-бутил.

67. Способ по п.66, где X_3 означает фурил.

40 68. Способ по п.63, где X_3 означает фенил, R_{10a} означает этил и X_5 означает $-\text{COX}_{10}$ и X_{10} означает фенил.

45

50