

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

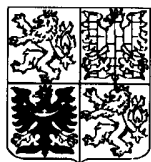
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2834-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05. 03. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.03.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9602804**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 01. 99**
(**Věstník č. 1/99**)

(86) PCT číslo: **PCT/FR97/00386**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/32869**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

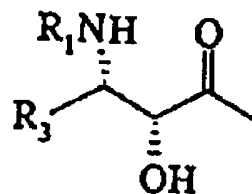
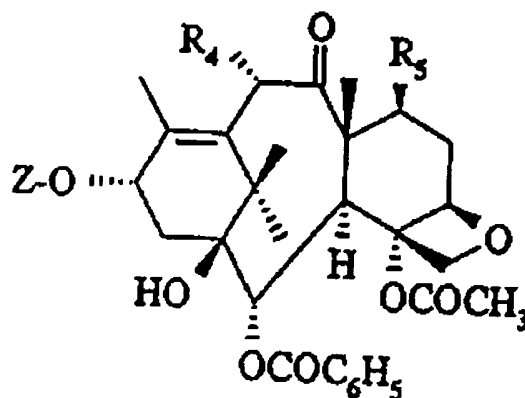
C 07 D 305/14
A 61 K 31/335

- (71) Přihlášovatel:
RHONE-POULENC RORER S. A., Antony,
FR;
- (72) Původce:
Bouchard Hervé, Thiais, FR;
Bourzat Jean-Dominique, Vincennes, FR;
Commercon Alain, Vitry-sur-Seine, FR;
- (74) Zástupce:
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

zoruhodné protinádorové a protileuke-
mické vlastnosti.

- (54) Název přihlášky vynálezu:
**Nové taxoidy, způsob jejich přípravy
a farmaceutické kompozice tyto taxoidy
obsahující**

- (57) Anotace:
Nové taxoidy obecného vzorce I, kde Z zname-
ná atom vodíku nebo skupinu obecného vzor-
ce II, ve kterém R₁ znamená případně substi-
tuovanou benzoylovou skupinu nebo skupinu
R₂--O-CO-, ve které R₂ je alkylová, alkenylo-
vá, alkinylová, cykloalkylová, cykloalkenylo-
vá, bicykloalkylová skupina, případně substi-
tuovaná fenylová nebo heterocyklická skupi-
na, R₃ je alkylová, alkenylová, alkinylová,
cykloalkylová, fenylová, naftylová nebo aro-
matická heterocyklická skupina, R₄ je hydro-
xy, alkoxy, alkenyloxy, alkinyloxy skupina,
které jsou případně substituované, alkanoy-
loxy, alkenoyloxy, alkinoyoxy, alkoxyacetylo-
vá, alkyloxykarbonyloxy, cykloalkyloxy,
cykloalkenyloxy, arylkarbonyloxy nebo hete-
rocyklylkarbonyloxy skupina a R₅ znamená
případně substituovanou alkoxy, cykloalkyloxy
nebo cykloalkenyloxy skupinu. Způsob jejich
přípravy a farmaceutické kompozice, které
tyto taxoidy obsahují. Tyto nové látky mají po-



CZ 2834-98 A3

Nové taxoidy, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto taxoidy obsahující

Oblast techniky

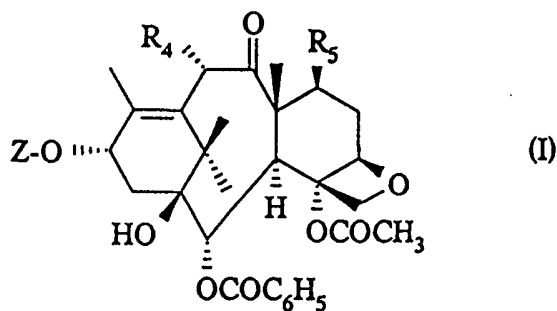
Vynález se týká nových taxoidů, způsobu jejich přípravy a farmaceutických kompozic, které tyto taxoidy obsahující jako účinnou látku.

Dosavadní stav techniky

V patentových dokumentech EP 555 485 a WO 96/03394 jsou popsány deriváty taxoidů, které vykazují stereochemii epi substituentu v poloze 10 (10alfa). Nicméně tyto popsané sloučeniny 10alfa současně nesou v poloze 7 pouze hydroxylovou skupinu, přičemž v uvedených patentových dokumentech není uvedena žádná instrukce týkající se možnosti existence etherových substituentů v této poloze 7.

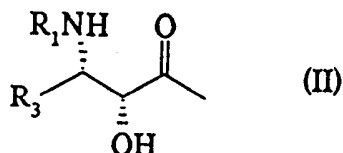
Podstata vynálezu

Vynález se týká nových taxoidů obecného vzorce I



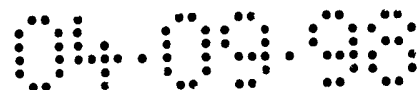
ve kterém

Z znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce II

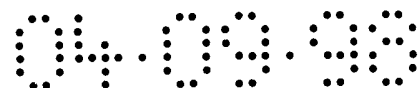


ve kterém

- R_1 znamená benzoylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo několika stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a trifluormethylovou skupinu, thenoylovou skupinu, furoylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $R_2-O-CO-$, ve které
- R_2 znamená
- alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 8 uhlíkových atomů, alkinylovou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkenylovou skupinu obsahující 4 až 6 uhlíkových atomů, bicykloalkylovou skupinu obsahující 7 až 10 uhlíkových atomů, přičemž tyto skupiny jsou případně substituovány jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atomy halogenů, hydroxy-skupinu, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, piperidino-skupinu, morfolino-skupinu, 1-piperazinylovou skupinu (která je případně substituována v poloze 4 alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo fenylalkylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy), cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkenylovou skupinu obsahující 4 až 6 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu (která je případně substituována jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy), kyano-skupinu, karboxy-skupinu a alkoxykarbonylovou skupinu, ve které



alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,
- fenylovou nebo alfa- nebo beta-naftylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a 5-člennou aromatickou heterocyklickou skupinu, která je výhodně zvolena z množiny zahrnující furylovou skupinu a thienylovou skupinu, nebo
- nasycenou heterocyklickou skupinu, která obsahuje 4 až 6 uhlíkových atomů a je případně substituována jednou nebo několika alkylovými skupinami obsahujícími po 1 až 4 uhlíkových atomech,
R₃ znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu obsahující 2 až 8 uhlíkových atomů, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou skupinu obsahující 2 až 8 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, fenylovou nebo alfa- nebo beta-naftylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, alkoxy-skupinu, alkylthio-skupinu, aryloxy-skupinu, arylthio-skupinu, hydroxy-skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, merkapto-skupinu, formylovou skupinu, acylovou skupinu, acylamino-skupinu, aroylamino-skupinu, alkoxykarbonylamino-skupinu, amino-skupinu, alkylamino-skupinu, dialkylamino-skupinu, karboxy-skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, dialkylkarbamoylovou skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu a trifluormetylovou skupinu, nebo 5-člennou aromatickou heterocyklickou skupinu, která obsahu-



je jeden nebo několik stejných nebo odlišných heteroatomů zvolených z množiny, zahrnující atomy dusíku, kyslíku a síry, a je případně substituována jedním nebo několika stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, amino-skupinu, alkylamino-skupinu, dialkylamino-skupinu, alkoxykarbonylamino-skupinu, acylovou skupinu, arylkarbonylovou skupinu, kyano-skupinu, karboxy-skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, dialkylkarbamoylovou skupinu a alkoxykarbonylovou skupinu, přičemž v substituentech fenylové skupiny, alfa- nebo beta-naftylové skupiny a aromatické heterocyklické skupiny alkylové skupiny a alkylové zbytky ostatních skupin obsahují 1 až 4 uhlíkové atomy, alkenylové a alkinylové skupiny obsahují 2 až 8 uhlíkových atomů a arylovými skupinami jsou fenylová nebo alfa- nebo beta-naftylová skupina,

R_4 znamená hydroxy-skupinu, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkenyloxy-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkinyloxy-skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, cykloalkyloxy-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkenyloxy-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, alkanoyloxy-skupinu, ve které alkanoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkenoyloxy-skupinu, ve které alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkinoyloxy-skupinu, ve které alkinoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkoxyacetylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkylthioacetylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetěz-



ci, alkyloxykarbonyloxy-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, přičemž tyto skupiny jsou případně substituovány jedním nebo několika atomy halogenů, alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylthio-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo karboxy-skupinou, alkyloxykarbonylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, kyano-skupinou, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy nebo uvedené zbytky tvoří s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující 5 nebo 6 členů a případně druhý heteroatom zvolený z množiny, zahrnující atomy kyslíku, síry nebo dusíku, která je případně substituována alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, fenyllovou skupinou nebo fenylalkylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo také

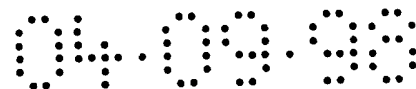
R₄ znamená karbamoyloxy-skupinu, N-alkylkarbamoyloxy-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, N,N-dialkylkarbamoyloxy-skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, benzoyloxy skupinu nebo heterocyklylkarbonyloxy-skupinu, ve které heterocyklický zbytek znamená 5- nebo 6-členný aromatický heterocyklický zbytek obsahující jeden nebo několik heteroatomů zvolených z množiny, zahrnující atomy kyslíku, síry a dusíku,

R₅ znamená alkoxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, která je případně substituována alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkenyloxy-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, alkinyloxy-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkyloxy-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkenyloxy-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, přičemž tyto skupiny jsou případně sub-

stituovány jedním nebo několika atomy halogenů nebo alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkythio-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo karboxy-skupinou, alkyloxykarbonylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, kyano-skupinou, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy nebo tyto zbytky tvoří s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu obsahující případně druhý heteroatom zvolený z množiny, zahrnující atomy kyslíku, síry a dusíku, která je případně substituována alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo fenylovou skupinou nebo fenylalkylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy.

Výhodně jsou arylovými skupinami ve významu obecného substituentu R_3 fenylová nebo alfa- nebo beta-naftylová skupina, která je případně substituována jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atomy halogenů (fluor, chlor, brom, jod), alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, alkoxy-skupinu, alkylthio-skupinu, aryloxy-skupinu, arylthio-skupinu, hydroxy-skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, merkpto-skupinu, formyllovou skupinu, acylovou skupinu, acylamino-skupinu, aroylamino-skupinu, alkoxykarbonylamino-skupinu, amino-skupinu, alkylamino-skupinu, dialkylamino-skupinu, karboxy-skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, dialkylkarbamoylovou skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu a trifluormethylovou skupinu, přičemž alkylové skupiny a alkylové zbytky ostatních skupin obsahují 1 až 4 uhlíkové atomy, alkenylové a alkinylové skupiny obsahují 2 až 8 uhlíkových atomů a arylovými skupinami jsou fenylová nebo alfa- nebo beta-naftylová skupina.

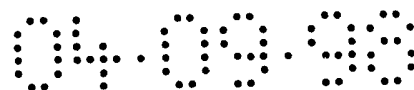
Výhodně mohou být heterocyklickými skupinami ve významu



obecného substituentu R_3 aromatické heterocyklické skupiny mající 5 členů a obsahující jeden nebo několik stejných nebo odlišných heteroatomů zvolených z množiny zahrnující atomy dusíku, kyslíku a síry, které jsou případně substituované jedním nebo několika stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými z množiny zahrnující atomy halogenů (fluor, chlor, brom, jod), alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, arylovou skupinu obsahující 6 až 10 uhlíkových atomů, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, aryloxy-skupinu obsahující 6 až 10 uhlíkových atomů, amino-skupinu, alkylamino-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylamino-skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkových atomů, acylamino-skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxykarbonylamino-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, arylkarbonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 10 uhlíkových atomů, kyano-skupinu, karboxy-skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, a alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy.

Výhodně obecný substituent R_4 znamená hydroxy-skupinu nebo alkoxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo alkanoyloxy-skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, případně substituovanou methoxy-skupinou, ethoxy-skupinou, methylthio-skupinou, ethylthio-skupinou, karboxy-skupinou, methoxykarbonylovou skupinou, ethoxykarbonylovou skupinou, kyano-skupinou, karbamoylovou skupinou, N-methylkarbamoylovou skupinou, N-ethylkarbamoylovou skupinou, N,N-dimethylkarbamoylovou skupinou, N,N-diethylkarbamoylovou skupinou, N-pyrrolidinokarbonylovou skupinou nebo N-piperidinokarbonylovou skupinou, a R_5 znamená přímou nebo rozvětvenou alkoxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů.

Zejména se vynález týká sloučenin obecného vzorce I,

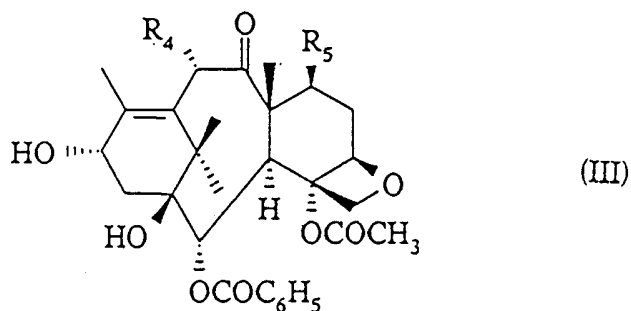


ve kterém Z znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce II, ve kterém R_1 znamená benzoylovou skupinu nebo skupinu R_2 -O-CO-, ve které R_2 znamená terc.butylovou skupinu a R_3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo několika stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými z množiny zahrnující atomy halogenů (atom fluoru, atom chloru), alkylovou skupinu (methylovou skupinu), alkoxy-skupinu (methoxy-skupinu), dialkylamino-skupinu (dimethylamino-skupinu), acylamino-skupinu (acetylamino-skupinu), alkoxykarbonylamino-skupinu (terc.butoxykarbonylamino-skupinu) nebo trifluormethylovou skupinu, nebo 2-furylovou skupinu, 3-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 3-thienylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 4-thiazolylovou skupinu nebo 5-thiazolylovou skupinu, a R_4 znamená hydroxy-skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkyloxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo alkanoyloxy-skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů a R_5 znamená přímou nebo rozvětvenou alkyloxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů.

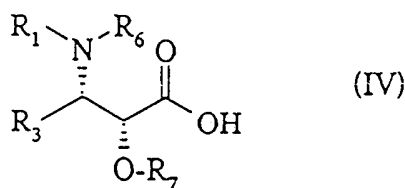
Obzvláště se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, ve kterém Z znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce II, ve kterém R_1 znamená benzoylovou skupinu nebo skupinu R_2 -O-CO-, ve které R_2 znamená terc.butylovou skupinu a R_3 znamená isobutylovou skupinu, isobutenylovou skupinu, butenylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu, 2-furylovou skupinu, 3-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 3-thienylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 4-thiazolylovou skupinu nebo 5-thiazolylovou skupinu, R_4 znamená hydroxy-skupinu, methoxy-skupinu, ethoxy-skupinu nebo propoxy-skupinu a R_5 znamená methoxy-skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II, mají pozoruhodné protinádorové a protileukemické vlastnosti.

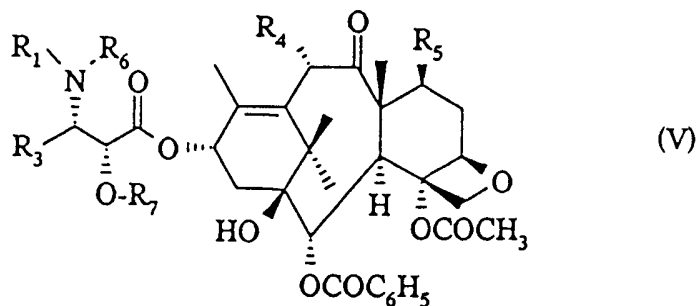
Nové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II, mohou být podle vynálezu získány esterifikací sloučeniny obecného vzorce III



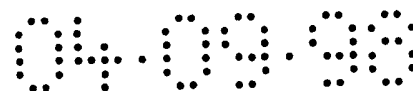
ve kterém R_4 a R_5 mají výše uvedené významy, za použití kyseliny obecného vzorce IV



ve kterém R_1 a R_3 mají výše uvedené významy a buď R_6 znamená atom vodíku a R_7 znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce nebo R_6 a R_7 tvoří společně 5- nebo 6-člennou nasycenou heterocyklickou skupinu, nebo derivátu uvedené kyseliny za vzniku esteru obecného vzorce V



ve kterém R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a R_7 mají výše uvedené významy, a následným nahrazením ochranných skupin reprezentovaných obec-



nými symboly R_7 a/nebo R_6 a R_7 atomy vodíku.

Za účelem získání sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_4 znamená hydroxy-skupinu je výhodné chránit hydroxy-funkci v poloze 10 sloučeniny obecného vzorce III předběžně esterifikací za vzniku například alkoxyacetoxy-skupiny a potom nahradit ochrannou skupinu v poloze 10 hydroxy-skupinou za použití například hydrazinhydrátu a také nahradit ochranné skupiny R_7 a/nebo R_6 a R_7 atomy vodíku.

Esterifikace za použití kyseliny obecného vzorce IV může být provedena v přítomnosti kondenzačního činidla (karbodiimid, reaktivní karbonát) a aktivačního činidla (aminopyridiny) v organickém rozpouštědle (ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky, aromatické uhlovodíky) při teplotě mezi -10 a 90 °C.

Tato esterifikace může být rovněž provedena za použití kyseliny obecného vzorce IV ve formě symetrického anhydridu, přičemž se pracuje v přítomnosti aktivačního činidla (aminopyridiny) v organickém rozpouštědle (ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky, aromatické uhlovodíky) při teplotě mezi 0 a 90 °C.

Uvedená esterifikace může být také provedena za použití kyseliny obecného vzorce IV ve formě halogenidu nebo ve formě smíšeného anhydridu s alifatickou nebo aromatickou kyselinou, případně připravenou in situ, v přítomnosti báze (terciární alifatický amin), přičemž se pracuje v organickém rozpouštědle (ethery, estery, ketony, nitrily, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky, aromatické uhlovodíky) při teplotě mezi 0 a 80 °C.

Výhodně R_6 znamená atom vodíku a R_7 znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce nebo R_6 a R_7 tvoří společně nasycenou heterocyklickou skupinu mající 5 nebo 6 kruhových členů.

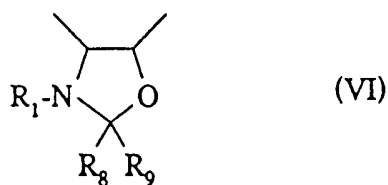
V případě, že R_6 znamená atom vodíku, potom R_7 výhodně znamená methoxymethylovou skupinu, 1-ethoxyethylovou skupinu,

benzyloxymethylovou skupinu, trimethylsilylovou skupinu, triethylsilylovou skupinu, beta-trimethylsilylethoxymethylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu nebo tetrahydropyranylovou skupinu.

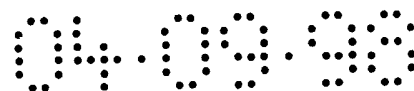
V případě, že R_6 a R_7 tvoří společně heterocyklickou skupinu, potom je touto skupinou výhodně oxazolidinová skupina, která je případně monosubstituována nebo gem-disubstituována v poloze 2.

Nahrazení ochranných skupin R_7 a/nebo R_6 a R_7 atomy vodíku může být provedeno podle charakteru těchto ochranných skupin následujícím způsobem:

- 1) v případě, že R_6 znamená atom vodíku a R_7 znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce, potom se nahrazení ochranných skupin atomy vodíku provádí za použití minerální kyseliny (kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fluorovodíková) nebo organické kyseliny (kyselina octová, kyselina methansulfonová, kyselina trifluormethansulfonová, kyselina para-toluen-sulfonová), která se použije samostatně nebo ve vzájemných směsích, přičemž se pracuje v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující alkoholy, ethery, estery, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky, aromatické uhlovodíky a nitrily, při teplotě mezi -10 a 60 °C, nebo za použití zdroje fluoridových iontů, jakým je například komplex kyseliny fluorovodíkové a triethylaminu, anebo katalytickou hydrogenací,
- 2) v případě, že R_6 a R_7 tvoří společně 5- nebo 6-člennou nasycenou heterocyklickou skupinu a zejména oxazolidinovou skupinu obecného vzorce VI

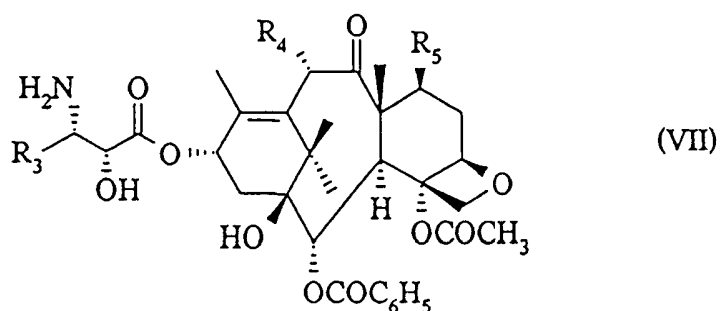


ve kterém R_1 má výše uvedený význam, R_8 a R_9 , které jsou stej-

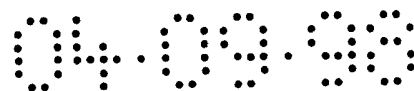


né nebo odlišné, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo aralkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a arylový zbytek výhodně znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována jednou nebo několika alkoxy-skupinami obsahujícími po 1 až 4 uhlíkových atomech, nebo arylovou skupinu výhodně znamenající fenylovou skupinu, která je případně substituována jednou nebo několika alkoxy-skupinami obsahujícími po 1 až 4 uhlíkových atomech, nebo také R_8 znamená alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo trihalogenmethylovou skupinu, jakou je trichlormethylová skupina, nebo fenylovou skupinu, která je případně substituována trihalogenmethylovou skupinou, jakou je trichlormethylová skupina, a R_9 znamená atom vodíku, nebo také R_8 a R_9 tvoří společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, 4- až 7-člennou cyklickou skupinu, potom se nahrazení ochranné skupiny tvořené obecnými symboly R_6 a R_7 atomy vodíku provádí v závislosti na významech obecných symbolů R_1 , R_8 a R_9 následujícím způsobem:

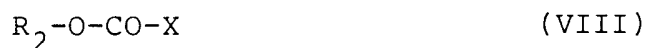
a) v případě, že R_1 znamená terc.butoxykarbonylovou skupinu, R_8 a R_9 , které jsou stejné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu (benzylovou skupinu) nebo arylovou skupinu (fenylovou skupinu) nebo také R_8 znamená trihalogenmethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou trihalogenmethylovou skupinou a R_9 znamená atom vodíku nebo také R_8 a R_9 tvoří společně 4- až 7-člennou cyklickou skupinu, potom reakce esteru obecného vzorce V s minerální nebo organickou kyselinou, provedená případně v organickém rozpouštědle, jakým je alkohol, vede ke sloučenině obecného vzorce VII



ve kterém R_3 , R_4 a R_5 mají výše uvedené významy, která se acyluje



za použití benzoylchloridu, jehož fenylové jádro je případně substituováno, thenoylchloridu, furoylchloridu nebo sloučeniny obecného vzorce VIII



ve kterém R_2 má výše uvedený význam a X znamená atom halogenu (atom fluoru, atom chloru) nebo zbytek $-O-R_2$ nebo $-O-CO-O-R_2$, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II.

Výhodně se sloučenina obecného vzorce V uvede v reakci s kyselinou mravenčí při teplotě blízké 20°C za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII.

Výhodně se acylace sloučeniny obecného vzorce VII za použití benzoylchloridu, jehož fenylové jádro je případně substituováno, thenoylchloridu, furoylchloridu nebo sloučeniny obecného vzorce VIII provádí v inertním organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující estery, jakými jsou například ethylacetát, isopropylacetát nebo n-butylacetát, a halogenované alifatické uhlovodíky, jakými jsou dichlormethan nebo 1,2-dichlorethan, v přítomnosti minerální báze, jakou je hydrogenuhličitan sodný, nebo organické báze, jakou je triethylamin. Reakce se provádí při teplotě mezi 0 a 50°C , výhodně při teplotě blízké 20°C .

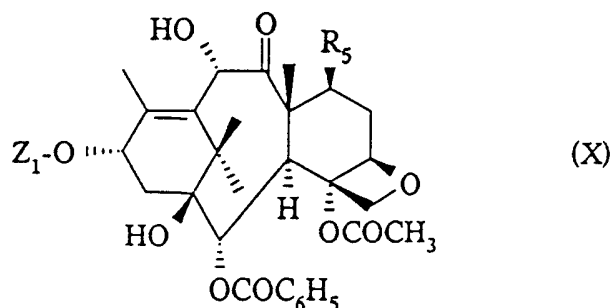
b) v případě, že R_1 znamená případně substituovanou benzoylovou skupinu, thenoylovou skupinu nebo furoylovou skupinu nebo skupinu R_2O-CO- , ve které R_2 má výše uvedený význam, R_8 znamená atom vodíku nebo alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo fenylovou skupinu, která je substituována jednou nebo několika alkoxy-skupinami obsahujícími po 1 až 4 uhlíkových atomech a R_9 znamená atom vodíku, potom se nahrazení ochranné skupiny tvořené obecnými symboly R_6 a R_7 atomy vodíku provádí v přítomnosti minerální kyseliny (kyselina chlorovodíková, kyselina sírová) nebo organické kyseliny (kyselina octová, kyselina methansulfonová, kyselina trifluormethansulfonová, kyselina para-

toluensulfonová), použité samostatně nebo ve vzájemných směsích ve stechiometrickém nebo katalytickém množství, přičemž se pracuje v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující alkoholy, ethery, estery, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, při teplotě mezi -10 a 60 °C, výhodně při teplotě mezi 15 a 30 °C.

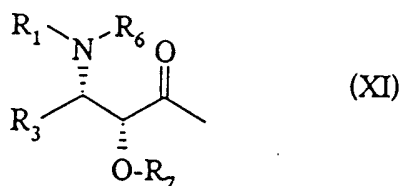
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_4 a R_5 mají výše uvedené významy, přičemž R_4 neznámá hydroxy-skupinu, a Z znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce II, mohou být podle vynálezu získány reakcí sloučeniny obecného vzorce IX



ve kterém R'_4 má takový význam, že R'_4O je identický s R_4 , který byl definován výše, a X znamená atom halogenu, se sloučeninou obecného vzorce X



ve kterém R_5 má výše uvedený význam a Z_1 znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu hydroxy-funkce nebo skupinu obecného vzorce XI



ve kterém R_1 , R_3 , R_6 a R_7 mají výše uvedené významy, a případ-

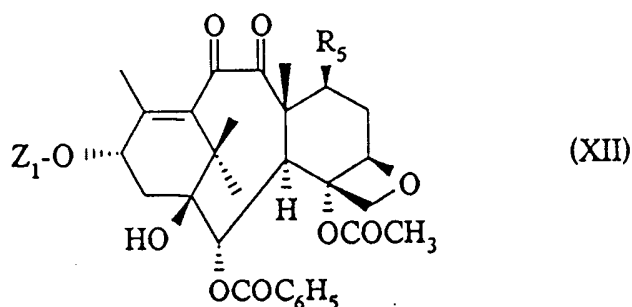
ným následným nahrazením ochranných skupin atomy vodíku.

Obecně se reakce sloučeniny obecného vzorce IX se sloučeninou obecného vzorce X provádí po metalaci hydroxy-funkce v poloze 10 za použití hydridu alkalického kovu, jakým je hydrid sodný, amidu alkalického kovu, jakým je amid lithný, nebo alkyl-alkalickokovové sloučeniny, jakou je butyllithium, přičemž se pracuje v organickém rozpouštědle, jakým je dimethylformamid nebo tetrahydrofuran, při teplotě mezi 0 a 50 °C.

V případě, že Z_1 znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce, potom je touto skupinou výhodně silylovaná skupina, jakou je trialkylsilylová skupina, jejíž nahrazení atomem vodíku se provádí za použití kyseliny, jakou je kyselina fluorovodíková nebo kyselina trifluoroctová, v přítomnosti báze, jakou je triethylamin nebo pyridin, případně substituovaný jednou nebo několika alkylovými skupinami obsahujícími po 1 až 4 uhlíkových atomech, případně v kombinaci s inertním organickým rozpouštědlem, jakým je nitril, jako acetonitril, nebo halogenovaný alifatický uhlovodík, jakým je dichlormethan, při teplotě mezi 0 a 80 °C.

V případě, že Z_1 znamená skupinu obecného vzorce XI, potom se nahrazení ochranných skupin R_6 a/nebo R_6 a R_7 atomy vodíku provádí za podmínek, které byly popsány výše pro nahrazení ochranných skupin sloučeniny obecného vzorce V.

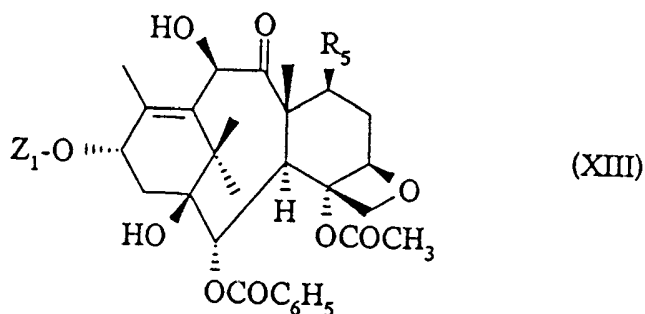
Sloučenina obecného vzorce X může být získána redukcí sloučeniny obecného vzorce XII



ve kterém R_5 a Z_1 mají výše uvedené významy.

Obecně se redukční činidlo zvolí z množiny zahrnující hydridy hliníku nebo hydridy boru, jakými jsou borohydridy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako borohydrid sodný, přičemž se pracuje v přítomnosti alifatického alkoholu obsahujícího 1 až 4 uhlíkových atomů, jakým je methanol, a redukce se provádí při teplotě mezi 0 a 50 °C, výhodně při teplotě blízké 20 °C.

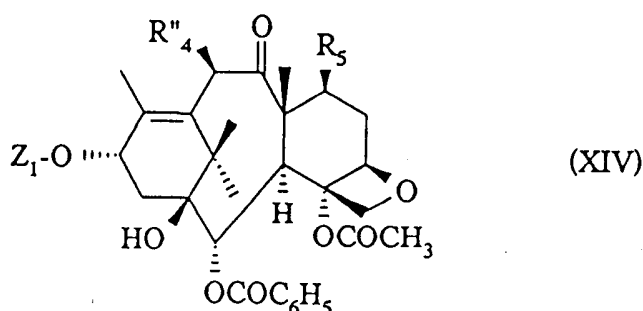
Sloučenina obecného vzorce XII může být získána působením oxidačního činidla na sloučeninu obecného vzorce XIII



ve kterém R_5 a Z_1 mají výše uvedené významy.

Obecně se oxidační činidlo zvolí z množiny, zahrnující činidla, která umožňují oxidovat sekundární alkoholickou funkci, aniž by došlo k atakování zbytku molekuly, například kyslík, ruthenistan amonný, oxid mangančitý, octan mědnatý nebo pyridiumchlorchromát, přičemž se pracuje v organickém rozpouštědle, jakým jsou případně halogenované alifatické uhlovodíky, jakým je dichlormethan, při teplotě mezi 0 a 50 °C, výhodně při teplotě blízké 25 °C.

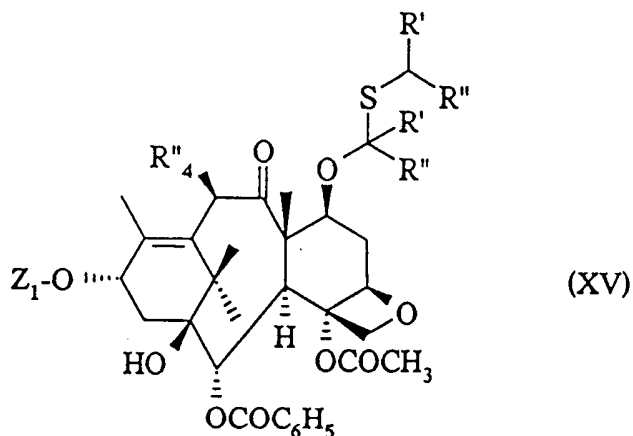
Sloučenina obecného vzorce XIII může být získána reakcí hydrazinu, výhodně ve formě hydrátu, se sloučeninou obecného vzorce XIV



ve kterém Z_1 a R_5 mají výše uvedené významy a R''_4 znamená alkoxyacetoxy-skupinu nebo alkylthioacetoxy-skupinu, jejichž alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy.

Obecně se uvedená reakce provádí v alifatickém alkoholu obsahujícím 1 až 4 uhlíkové atomy, jakým je ethanol, při teplotě mezi 0 a 50 °C.

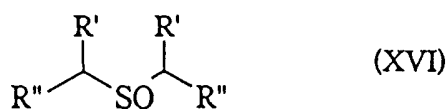
Sloučenina obecného vzorce XIV může být získána působením Raneyova niklu, aktivovaného přítomností alifatického alkoholu obsahujícího 1 až 3 uhlíkové atomy, na sloučeninu obecného vzorce XV



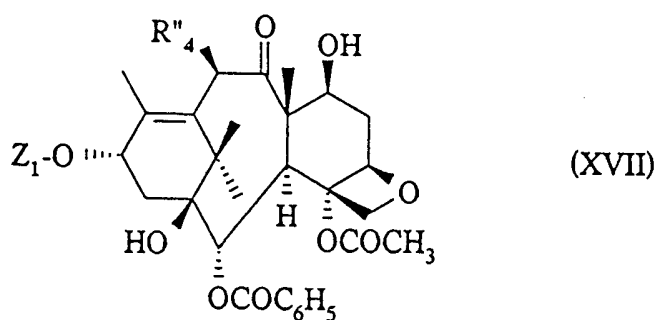
ve kterém Z_1 a R''_4 mají výše uvedené významy, R' a R'' , které jsou stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, alkinylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů nebo cykloalkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů nebo také R' a R'' tvoří společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů nebo cykloalkenylovou skupinu obsahující 4 až 6 uhlíkových atomů.

Obecně se působení Raneyova niklu aktivovaného přítomností alifatického alkoholu provádí při teplotě mezi -10 a 60 °C.

Sloučenina obecného vzorce XV může být získána působením dialkylsulfoxidu obecného vzorce



ve kterém R' a R'' mají výše uvedené významy, na sloučeninu obecného vzorce XVII

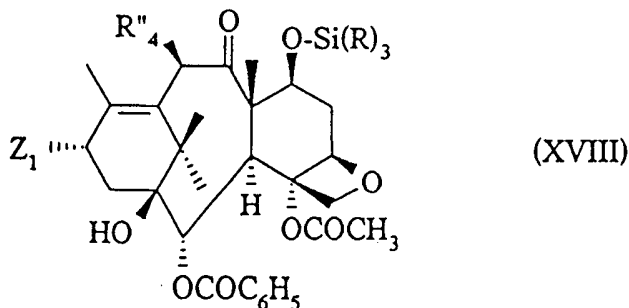


(XVII)

ve kterém Z₁ a R''₄ mají výše uvedené významy.

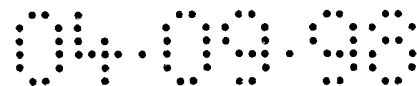
Obecně se reakce sulfoxidu obecného vzorce XVI, výhodně dimethylsulfoxidu, se sloučeninou obecného vzorce XVII provádí v přítomnosti směsi kyseliny octové a anhydridu kyseliny octové nebo derivátu kyseliny octové, jakým je kyselina halogenoctová, při teplotě mezi 0 a 50 °C, výhodně při teplotě blízké 25 °C.

Sloučenina obecného vzorce XVII může být získána reakcí například komplexu triethylaminu a kyseliny fluorovodíkové se sloučeninou obecného vzorce XVIII



(XVIII)

ve kterém Z₁ a R''₄ mají výše uvedené významy.



Obecně se uvedená reakce provádí v organickém rozpouštědle, jakým je alifatický uhlovodík, který je případně halogenován, při teplotě mezi -25 a 25 °C.

Sloučenina obecného vzorce XVIII může být získána za podmínek, které jsou popsány v mezinárodní přihlášce PCT WO 95/11241.

Nové sloučeniny obecného vzorce I získané provedením způsobů podle vynálezu mohou být přečištěny známými postupy, mezi které patří krystalizace nebo chromatografie.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II, mají pozoruhodné biologické vlastnosti.

Stanovení biologické aktivity in vitro bylo provedeno na tubulinu extrahovaném z prasečího mozku metodou, popsanou M.L.Shelanski-m a kol. v Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 70, 765-768 (1973). Studie depolymerace mikrotubulí na tubulin byla provedena metodou, popsanou G.Chauviere-m a kol. v C.R.Acad.Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Při této studii bylo prokázáno, že sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II, jsou alespoň tak účinné jako taxol nebo taxoter.

Při testech in vivo bylo prokázáno, že sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II, jsou účinné u myši s naroubovaným melanomem B16 v při dávkách mezi 1 a 10 mg/kg podaných intraperitoneálně, přičemž jsou rovněž takto účinné vůči ostatním tekutým nebo pevným nádorům.

Uvedené nové sloučeniny mají protinádorové vlastnosti a jsou zejména účinné proti nádorům, které jsou rezistentní vůči taxolu nebo taxoteru. Takové nádory zahrnují nádory tračníku, které mají zvýšenou expresi genu *mdr1* (gen globální rezistence). Výraz gen globální rezistence je v daném oboru obvyklým termínem, který se vztahuje k odolnosti nádoru vůči účinným látkám s rozličnou strukturou a rozličným mechanismem účinku. O taxoidech je rovněž známo, že jsou výrazně rozpoznány experimentálními nádory, jakým je například P338/DOX, což je buněč-

ná řada vybraná pro svojí rezistenci k doxorubicinu (DOX), který exprimuje gen globální rezistence mdr 1.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

35 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta,10alfa-dihydroxy-7beta-methoxy-9-oxo-11-taxen-13alfayl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu se rozpustí v 0,74 cm³ 0,1N ethanolického roztoku kyseliny chlorovodíkové obsahujícího 1 % vody. Takto získaný roztok se potom míchá po dobu 2 hodin při teplotě blízké 20 °C, načež se k němu přidá 1 cm³ nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 3 cm³ dichlormethanu. Získaná směs se míchá po dobu 5 minut při teplotě blízké 20 °C, načež se dekantací oddělí organická fáze. Vodná fáze se re-extrahuje dvakrát 3 cm³ dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C.

Získá se 34 mg bílého křehkého produktu, který se přečistí chromatograficky na silikagelu uloženém na deskách (gel o tloušťce 1 mm, 1 deska o rozměrech 20 x 20 cm, eluční činidlo: směs dichlormethanu a methanolu (v objemovém poměru 95:5)). Po lokalizaci oblasti odpovídající adsorbovanému požadovanému produktu ultrafialovým světlem se tato oblast seškrábě a takto získaný silikagel se promyje na skleněné fritě desetkrát 2 cm² ethylacetátu. Filtráty se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 20 °C.

Takto se získá 22 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyl-

5beta,20-epoxy-1beta,10alfa-dihydroxy-7beta-methoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:
(400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty J v Hz)

1,13 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo 17); 1,27 (s, 3H: -CH₃ v 16 nebo 17); 1,38 [s, 9H: -C(CH₃)₃]; 1,72 (s, 3H: -CH₃); 1,76 (s, 1H: OH v 1); 1,82 a 2,75 (2 mts, 1Hkaždý: -CH₂- v 6); 2,08 (s, 3H: -CH₃); 2,28 a 2,35 (2 dd, J = 16 a 9, 1Hkaždý: -CH₂- v 14); 2,40 (s, 3H: -COCH₃); 2,71 (d, J = 2, 1H: -OH v 10); 3,30 (s, 3H: -OCH₃); 3,42 (s šir., 1H: -OH v 2'); 4,20 a 4,32 (2 d, J = 8,5, 1Hkaždý: -CH₂- v 20); 4,27 (d, J = 7,5, 1H: -H v 3); 4,31 (mt, 1H: -H v 7); 4,64 (mt, 1H: -H v 2'); 5,02 (d šir., J = 10, 1H: -H v 5); 5,21 (mt, 1H: -H v 10); 5,32 (d šir., J = 10, 1H: -H v 3'); 5,48 (d, J = 10, 1H: -CONH-); 5,65 (d, J = 7,5, 1H: -H v 2); 6,18 (t šir., J = 9, 1H: -H v 13); od 7,25 do 7,45 (mt, 5H: -C₆H₅ v 3'); 7,52 [t, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H v 3 a H v 5)]; 7,63 [t, J = 7,5, 1H: -OCOC₆H₅ (-H v 4)]; 8,13 [d, J = 7,5, 2H: -OCOC₆H₅ (-H v 2 a H v 6)].

(2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta,10alfa-dihydroxy-7beta-methoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidinkarboxylát může být připraven následujícím způsobem.

K roztoku 45 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta-methoxy-9,10-dioxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve 2 cm³ bezvodého anhydridu, udržovanému pod argonovou atmosférou a za míchání, se přidá při teplotě blízké 20 °C 9 mg natriumtetrahydridoborátu a získaná reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě blízké 20 °C, načež se k této směsi přidá 1 cm³ destilované vody a směs se míchá po dobu 5 minut při teplotě 20 °C.

Ke směsi se potom přidají 3 cm³ dichlormethanu, načež se dekantací oddělí organická fáze. Vodná fáze se reextrahuje dvakrát 3 cm³ dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují přes skleněnou fritu a zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C.

Získá se bílý křehký produkt, který se přečistí chromatograficky na silikagelu uloženém na desce (tloušťka silikagelu: 1 mm, 1 deska o rozměrech 20 x 20 cm, eluční soustava: směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 95:5). Po lokalizaci oblasti odpovídající adsorbovanému požadovanému produktu ultrafialovým světlem se tato oblast seškrábe a takto oddělený silikagel se promyje na skleněné fritě desetkrát 2 cm² ethylacetátu. Filtráty se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 20 °C.

Takto se získá 22,5 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta,10alfa-dihydroxy-7beta-methoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

(2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta-methoxy-9,10-dioxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylát může být získán následujícím způsobem.

K roztoku 100 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta,10beta-dihydroxy-7beta-methoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu v 5 cm³ dichlormethanu, udržovanému za míchání pod argonovou atmosférou, se postupně přidá při teplotě blízké 20 °C 500 mg molekulárního síta 4Å v práškové formě a 43 mg pyridiniumchlorchromátu. Získaná suspenze se míchá po dobu 21 hodin při teplotě blízké 20 °C, načež se zfiltruje přes skleněnou fritu vyloženou pomocným filtračním prostředkem (celit). Skleněná fritu se třikrát



promyje 5 cm³ dichlormethanu. Filtráty se sloučí, načež se k nim přidá živočišné uhlí v práškové formě a filtráty se zfiltrují přes skleněnou fritu a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C.

Takto se získá žlutý křehký produkt, který se přečistí chromatograficky na silikagelu uloženém na desce (tloušťka silikagelu: 1 mm, 1 deska o rozměrech 20 x 20 cm, eluční činidlo: směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 95:5). Po lokalizaci oblasti odpovídající adsorbovanému požadovanému produktu ultrafialovým světlem se tato oblast z desky seškrábe a takto oddělený silikagel se promyje na skleněné fritě desetkrát 5 cm³ ethylacetátu. Filtráty se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 20 °C.

Takto se získá 47 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta-methoxy-9,10-dioxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě světle béžového křehkého produktu.

(2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta,10beta-dihydroxy-7beta-methoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylát může být získán následujícím způsobem.

K roztoku 150 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta-methoxy-10beta-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve 4 cm³ bezvodého ethanolu, udržovanému za míchání pod argonovou atmosférou, se po kapkách při teplotě blízké 20 °C přidá 0,263 cm³ monohydratovaného hydrazinu. Reakční prostředí se udržuje za míchání po dobu jedné hodiny při teplotě blízké 20 °C, načež se nalije do směsi 100 cm³ ethylacetátu a 50 cm³ destilované vody. Organická fáze se oddělí dekantací a vodná fáze se reextrahuje dvakrát 50 cm³ ethylacetátu. Organické fáze se

sloučí, promyje čtyřikrát 50 cm³ destilované vody, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C.

Získá se 180 mg bílého křehkého produktu, který se přečistí chromatograficky na silikagelu uloženém na deskách (tloušťka silikagelu: 1 ml, desky o rozměrech 20 x 20 cm, eluční činidlo: směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 90:10, na každé desce se přečistí 90 mg produktu). Po lokalizaci oblasti odpovídající adsorbovanému požadovanému produktu ultrafialovým světlem se tato oblast s desek seškra-be a takto oddělený silikagel se promyje na skleněné fritě desetkrát 10 cm³ ethylacetátu. Filtráty se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C.

Takto se získá 113 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta,10beta-dihydroxy-7beta-methoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

(2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta-methoxy-10beta-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylát může být připraven následujícím způsobem.

K roztoku 1,041 g (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-10beta-methoxyacetoxy-7beta-methylthiomethoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve 100 cm³ bezvodého ethanolu, udržovanému za míchání pod argonovou atmosférou, se při teplotě blízké 20 °C přidá 100 cm³ ethanolové suspenze aktivovaného Raneyova niklu (iískané z 80 cm³ asi 50% komerční vodné suspenze postupným promytím až na hodnotu pH blízkou 7 (15 krát 100 cm³ destilované vody a čtyřikrát 150 cm³ ethanolu). Reakční směs se míchá po dobu



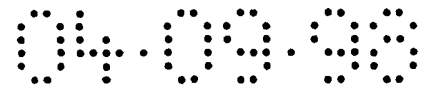
sedmi dnů při teplotě blízké 20 °C, načež se zfiltruje přes skleněnou fritu. Skleněná fritu se potom promyje třikrát 100 cm³ ethanolu, filtráty se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C.

Získá se 821 mg bílého křehkého produktu, který se přečistí chromatograficky na 75 g silikagelu (0,063-0,2 mm) obsaženého v koloně, mající průměr 2,5 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a ethylacetátu v objamovém poměru 90:10 a jímají se frakce o objemu 5 cm³. Frakce obsahující pouze požadovaný produkt se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C.

Takto se získá 228 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta-methoxy-10beta-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

(2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-1beta-hydroxy-10beta-methoxyacetoxy-7beta-methylthiomethoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylát může být připraven následujícím způsobem.

K roztoku (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta,7beta-dihydroxy-10beta-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve 165 cm³ bezvodého dimethylsulfoxidu, udržovanému za míchání pod argonovou atmosférou, se při teplotě blízké 20 °C přidá 3,35 cm³ kyseliny octové a 11,5 cm³ anhydridu kyseliny octové. Reakční směs se míchá po dobu 3 dnů při teplotě blízké 20 °C, načež se nalije do 500 cm³ dichlormethanu. Potom se přidá za intenzivního míchání 100 cm³ nasyceného vodného roztoku uhličitánu draselného až k dosažení hodnoty pH blízké 7. Po desetiminutovém míchání se organická fáze oddělí dekantací a vodná fá-



ze se reextrahuje dvakrát 250 cm³ dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, promyjí třikrát 100 cm³ destilované vody, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C.

Získá se 9,5 g světležlutého oleje, který se přečistí chromatograficky na 250 mg silikagelu (0,063-0,4 mm) obsaženého v koloně mající průměr 3 cm, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1 a jímají se frakce o objemu 50 cm³. Frakce obsahující pouze požadovaný produkt se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C.

Takto se získá 3,01 g (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-10beta-methoxyacetoxy-7beta-methylthiomethoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

(2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta,7beta-dihydroxy-10beta-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylát může být připraven následujícím způsobem.

K roztoku 20 g (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-7beta-triethylsilyloxy-1beta-hydroxy-10beta-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve 200 cm³ bezvodého dichlormethanu, udržovanému za míchání pod argonovou atmosférou, se po kapkách přidá při teplotě 0 °C 220 cm³ komplexu triethylaminu a kyseliny fluorovodíkové v molárním poměru 1:3. Reakční směs se potom opětovně zahřeje až na teplotu blízkou 20 °C, načež se na této teplotě udržuje po dobu 3 hodin a potom se nalije do 4 litrů nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. hodnota pH reakční směsi se takto nastaví na hodnotu asi 7. Po desetiminutovém

míchání se organická fáze oddělí dekantací a vodná fáze se extrahuje dvakrát 100 cm³ dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, promyjí 100 cm³ destilované vody, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C.

Takto se získá 17,4 g (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta,7beta-dihydroxy-10beta-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

(2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-7beta-triethylsilyloxy-1beta-hydroxy-10beta-methoxyacetoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylát může být připraven za podmínek popsaných v mezinárodní přihlášce PCT W095/11241.

Příklad 2

Roztok 40 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,10alfa-dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu v 0,84 cm³ 0,1N ethanolickeho roztoku kyseliny chlorovodíkové obsahujícího 1 % vody se míchá po dobu 2 hodin při teplotě blízké 20 °C, načež se k němu přidá 1 cm³ nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 2 cm³ dichlormethanu. Získaná směs se míchá po dobu 5 minut při teplotě blízké 20 °C, načež se dekantací oddělí organická fáze. Vodná fáze se reextrahuje dvakrát 2 cm³ dichlormethanu. Organické fáze se sloučí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C.

Získá se 38 mg bílého křehkého produktu, který se přečistí chromatograficky na silikagelu uloženém na desce (tloušťka silikagelu: 1 mm, 1 deska o rozměrech 20 x 20 cm, eluční

soustava: směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 95:5). Po lokalizaci oblasti odpovídající adsorbovanému požadovanému produktu ultrafialovým světlem se tato oblast s desky seškrábe a takto oddělený silikagel se promyje na skleněné fritě desetkrát 2 cm³ ethylacetátu. Filtráty se sloučí a zahusťují k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 20 °C.

Takto se získá 14 mg (2R,3S)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-1beta-hydroxy-7beta,10alfa-dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu ve formě bílého křehkého produktu, který má následující charakteristiky:

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:
(400 MHz, CDCl₃, chemické posuny delta v ppm, kopulační konstanty J v Hz)

1,13 (s, 3H : -CH₃ v 16 nebo 7) ; 1,27 (s, 3H : -CH₃ v 16 nebo 17) ; 1,39 [s, 9H : -C(CH₃)₃] ; 1,72 (s, 3H : -CH₃) ; 1,76 (s, 1H : -OH v 1) ; 1,78 a 2,78 (2 mts, 1Hkaždý : -CH₂- v 6) ; 2,03 (s, 3H : -CH₃) ; 2,27 a 2,37 (2 dd, J = 16 a 9, 1Hkaždý : -CH₂- v 14) ; 2,38 (s, 3H : -COCH₃) ; 3,28 (s, 3H : -OCH₃) ; 3,42 (s šir., 1H : -OH v 2') ; 3,47 (s, 3H : -OCH₃) ; od 4,15 do 4,25 (mt, 2H : -H v 3 a -H v 7) ; 4,18 a 4,32 (2 d, J = 8,5, 1Hkaždý : -CH₂- v 20) ; 4,52 (s šir., 1H : -H v 10) ; 4,64 (mt, 1H : -H v 2') ; 5,01 (d šir., J = 10, 1H : -H v 5) ; 5,30 (d šir., J = 10, 1H : -H v 3') ; 5,45 (d, J = 10, 1H : -CONH-) ; 5,65 (d, J = 7,5, 1H : -H v 2) ; 6,15 (t šir., J = 9, 1H : -H v 13) ; od 7,25 do 7,45 (mt, 5H : -C₆H₅ v 3') ; 7,51 [t, J = 7,5, 2H : -OCOC₆H₅(-H v 3 a H v 5)] ; 7,62 [t, J = 7,5, 1H : -OCOC₆H₅(-H v 4)] ; 8,12 [d, J = 7,5, 2H : -OCOC₆H₅(-H v 2 a H v 6)].

(2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,10alfa-dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylát může být připraven následujícím způsobem.



K roztoku 37 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta,10alfa-dihydroxy-7beta-methoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu v 0,5 cm³ bezvodého dimethylformamidu, udržovanému za míchání pod argonovou atmosférou, se přidá při teplotě blízké 0 °C 0,5 cm³ methyljodidu a 3,6 mg 50% (hmotn.) disperze hydridu sodného v minerálním oleji. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě blízké 0 °C, načež se k ní přidá 10 cm³ ethylacetátu a 5 cm³ nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Po 5 minutovém míchání se organická fáze oddělí dekantací a vodná fáze se reextrahuje dvakrát 5 cm³ ethylacetátu. Organické fáze se potom sloučí, promyjí dvakrát 10 cm³ destilované vody, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 40 °C.

Získá se bílý křehký produkt, který se přečistí chromatograficky na silikagelu uloženém na desce (tloušťka silikagelu: 1 mm, 1 deska o rozměrech 20 x 20 cm, eluční soustava: směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 95:5). Po lokalizaci oblasti odpovídající adsorbovanému požadovanému produktu ultrafialovým světlem se tato oblast s desky seškrábe a takto oddělený silikagel se promyje na skleněné fritě desetkrát 2 cm³ ethylacetátu. Filtráty se sloučí a zahustí k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě 20 °C.

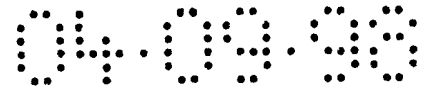
Takto se získá 26 mg (2R,4S,5R)-4alfa-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,10alfa-dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-1,3-oxazolidin-5-karboxylátu ve formě bílého křehkého produktu.

Nové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu obecného vzorce II vykazují významnou inhibiční účinnost vůči abnormální buněčné proliferaci a mají terapeutické vlastnosti umožňující léčení nemocí, které mají patologické stavy související s uvedenou abnormální buněčnou proliferací. Takové patologické stavy zahrnují abnormální buněčnou

proliferaci maligních nebo nemaligních buněk různých tkání nebo/a orgánů, které neomezujícím způsobem zahrnují svalové, kostní nebo konjunktivních tkání, pokožku, mozek, plíce, pohlavní orgány, lymfatický nebo renální systém, krevní buňky nebo buňky mléčných žláz, játra, zažívací ústrojí, slinivka a štítná žláza a žlázy nadledvinek. Tyto patologické stavy mohou rovněž zahrnovat lupénku, pevné nádory, rakovinu vaječnicků, prsu, mozku, prostaty, tračnicku, žaludku, ledvin nebo varlat, Kaposiho sarkom, cholangiokarcinom, choriokarcinom, neuroblastom, Wilmsův nádor, Hodgkinovu chorobu, melanomy, myelomy multiplex, chronickou lymfocytární leukémií, akutní nebo chronické granulocytární lymfomy. Nové sloučeniny podle vynálezu jsou obzvláště užitečné pro léčení rakoviny vaječnicků. Sloučeniny podle vynálezu mohou být použity pro prevenci nebo oddálení příznaků nebo recidivy patologických stavů nebo pro léčení takových patologických stavů.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány nemocnému v různých formách, které jsou vhodné pro zvolený způsob podání, přičemž výhodným způsobem podání je parenterální podání. Podání parenterální cestou zahrnuje intravenózní, intraperitoneální, intramuskulární nebo subkutánní podání. Obzvláště výhodným podáním je intraperitoneální nebo intravenózní podání.

Předmětem vynálezu jsou také farmaceutické kompozice, jejichž podstata spočívá v tom, že obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I v dostatečném množství upraveném pro použití v humánní nebo veterinární terapii. Tyto kompozice mohou být připraveny obvyklými postupy za použití alespoň jedné přísady, alespoň jednoho nosiče nebo alespoň jedné pomocné látky, které jsou farmaceuticky přijatelné. Vhodné nosiče zahrnují ředidla, sterilní vodné roztoky a různá netoxická rozpouštědla. Uvedené kompozice mají výhodně formu vodných roztoků nebo suspenzí nebo injikovatelných roztoků, které mohou obsahovat emulgační činidla, barviva, konzervační látky a stabilizační přísady. Uvedené kompozice však mohou mít také formu tablet, pilulek, prášků nebo granulí aplikatel-



ných perorální cestou.

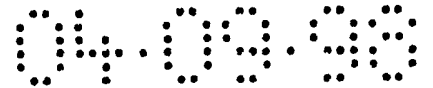
Volba přísad a pomocných látek bude dána rozpustností a chemickými vlastnostmi dané konkrétní sloučeniny, způsobem podání a farmaceutickými zvyklostmi.

Pro parenterální podání se používají vodné nebo nevodné sterilní roztoky nebo suspenze. Pro přípravu takových nevodných roztoků nebo suspenzí mohou být použity přírodní rostlinné oleje, jakými jsou olivový olej, sezamový olej nebo parafinový olej, nebo injikovatelné organické estery, jakým je například ethyloléát. Vodné sterilní roztoky mohou být tvořeny roztokem farmaceuticky přijatelné soli ve vodě. Takové vodné roztoky jsou vhodné pro intravenózní podání v případě, že jejich hodnota pH byla vhodně nastavena a že byla realizována jejich isotonicita, například dostatečným množstvím chloridu sodného nebo glukózy. Sterilizace může být provedena zahřátím nebo libovolným jiným způsobem, který nezhoršuje kvalitu farmaceutické kompozice.

Je samozřejmé, že všechny látky tvořící součást farmaceutických kompozic podle vynálezu musí být čisté a netoxické v použitých množstvích.

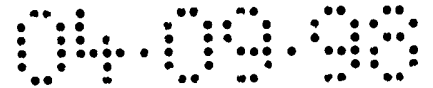
Uvedené kompozice mohou obsahovat alespoň 0,01 % terapeuticky účinné sloučeniny. Množství účinné látky ve farmaceutické kompozici je takové, že může být předepsáno vhodné dávkování. Výhodně jsou farmaceutické kompozice připraveny takovým způsobem, že jednotková dávka obsahuje 0,01 až 1000 mg účinné dávky při parenterálním podání.

Léčení může být provedeno souběžně s jinými terapeutickými postupy, zahrnujícími podávání antineoplastických léčiv, monoklonálních protilátek, imunologické nebo radioterapeutické postupy nebo podávání modifikátorů biologické odezvy. Takové modifikátory biologické odezvy zahrnují neomezuji-
cím způsobem lymfokiny a cytokiny, jakými jsou interleukiny, interferony (alfa, beta nebo delta) a činidlo TNF. Ostatní chemoterapeutická činidla vhodná pro léčení poruch způsobě-



ných abnormální proliferací buněk zahrnují neomezujícím způsobem alkylační činidla, jakými jsou dusíkaté yperity, jako mechloretamin, cyklofosfamid, melphalan a chlorabucil, alkylsulfonáty, jako busulfan, nitrosomočoviny, jako carmustin, lomustin, semustin a streptozocin, triazeny, jako dacarbazin, antimetabolity, jako analogy kyseliny listové, jako methotrexat, analogy pyrimidinu, jako fluoruracil a cytarabin, analogy purinů, jako merkaptopurin a thioguanin, přírodní látky, jako vinca-alkaloidy, jako vinblastin, vincristin a vendesin, epipodofylotoxiny, jako etoposid a teniposid, antibiotika, jako dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, bleomycin, plicamycin a mitomycin, enzymy, jako L-asparagináza, různá činidla, jako koordinační komplexy platiny, jako cisplatin, substituované močoviny, jako hydroxymočovina, deriváty methylhydrazinu, jako procarbazin, adrenokortikové supresory, jako mitotan a aminogluethimid, hormony a antagonistující činidla, jako adrenokortikosteroidy, jako prednison, progestiny, jako hydroxyprogesteronkaproát, methoxyprogesteronacetát a megestrolacetát, oestrogeny, jako diethylstilbestrol, anti-oestrogeny, jako tamoxifen, androgeny, jako testosteronpropionát a fluoxymesteron.

Dávky použité v rámci způsobů podle vynálezu jsou dávkami, které umožňují profylaktické léčení nebo zaručují maximální terapeutickou odezvu. Tyto dávky se mění podle způsobu podání, podle konkrétní zvolené účinné sloučeniny a konečně podle charakteristik léčeného pacienta. Obecně jsou takovými dávkami dávky, které jsou terapeuticky účinné pro léčení poruch způsobených abnormální buněčnou proliferací. Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány tak často, jak je to nezbytné k dosažení požadovaného terapeutického účinku. Někteří nemocní mohou vykazovat rychlou odezvu při relativně silných nebo slabých dávkách a jsou u nich potom zapotřebí buď slabé udržovací dávky anebo dávky žádné. Obecně se nízké dávky používají na začátku léčení a potom se v případě potřeby podávají čím dál tím vyšší dávky a to až k dosažení optimálního účinku. U ostatních nemocných může být nezbytné podávat udržovací dávky jednou až osmkrát denně, výhodně jednou až

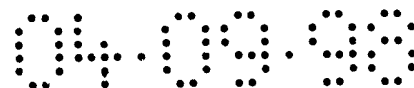


čtyřikrát denně, a to podle fyziologických potřeb uvažovaného nemocného. Rovněž je možné, že u některých nemocných bude nezbytné podat pouze dvě denní podání.

U člověka uvedené dávky obecně činí 0,01 až 200 mg/kg. Pro intraperitoneální podání budou dávky obecně činit 0,1 až 100 mg/kg a výhodně 0,5 až 50 mg/kg, zejména 1 až 10 mg/kg. Pro intravenózní podání uvedené dávky obecně činí 0,1 a 50 mg/kg, výhodně 0,1 až 5 mg/kg, zejména 1 až 2 mg/kg. Je samozřejmé, že na volbu nejvodnější dávky bude mít vliv zvolený způsob podání, tělesná hmotnost nemocného a jeho obecný zdravotní stav, jakož i jeho věk a všechny ostatní faktory, které by mohly ovlivnit účinnost léčení.

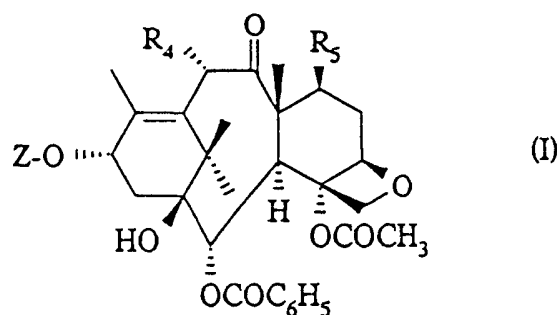
V následující části popisu bude uveden příklad farmaceutické kompozice podle vynálezu.

40 mg sloučeniny získané v příkladu 1 se rozpustí v 1 cm³ produktu Emulphor EL 620 a 1 cm³ ethanolu, načež se získaný roztok zředí přidáním 18 cm³ fyziologického séra. Získaná farmaceutická kompozice podle vynálezu se podává v průběhu jednodinové infuze zavedením do fyziologického roztoku.



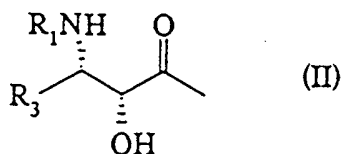
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nové taxoidy obecného vzorce I



ve kterém

Z znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce II



ve kterém

R₁ znamená benzoylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo několika stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a trifluormethyllovou skupinu, thenoylovou skupinu, furoylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce R₂-O-CO-, ve které

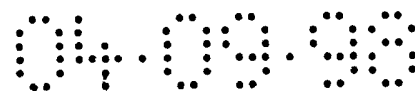
R₂ znamená
- alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 8 uhlíkových atomů, alkinylovou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkenylo-



vou skupinu obsahující 4 až 6 uhlíkových atomů, bicykloalkylovou skupinu obsahující 7 až 10 uhlíkových atomů, přičemž tyto skupiny jsou případně substituovány jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atomy halogenů, hydroxy-skupinu, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, piperidino-skupinu, morfolino-skupinu, 1-piperazinylovou skupinu (která je případně substituována v poloze 4 alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo fenylalkylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy), cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkenylovou skupinu obsahující 4 až 6 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu (která je případně substituována jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy), kyano-skupinu, karboxy-skupinu a alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

- fenylovou nebo alfa- nebo beta-naftylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a 5-člennou aromatickou heterocyklickou skupinu, která je výhodně zvolena z množiny zahrnující furylovou skupinu a thienylovou skupinu, nebo
- nasycenou heterocyklickou skupinu, která obsahuje 4 až 6 uhlíkových atomů a je případně substituována jednou nebo několika alkylovými skupinami obsahujícími po 1 až 4 uhlíkových atomech,

R_3 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů, přímou nebo

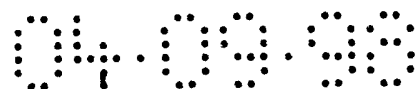


rozvětvenou alkenylovou skupinu obsahující 2 až 8 uhlíkových atomů, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou skupinu obsahující 2 až 8 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, fenylovou nebo alfa- nebo beta-naftylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, alkoxy-skupinu, alkylthio-skupinu, aryloxy-skupinu, arylthio-skupinu, hydroxy-skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, merkpto-skupinu, formylovou skupinu, acylovou skupinu, acylamino-skupinu, aroylamino-skupinu, alkoxykarbonylamino-skupinu, amino-skupinu, alkylamino-skupinu, dialkylamino-skupinu, karboxy-skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, dialkylkarbamoylovou skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu a trifluormethylovou skupinu, nebo 5-člennou aromatickou heterocyklickou skupinu, která obsahuje jeden nebo několik stejných nebo odlišných heteroatomů zvolených z množiny, zahrnující atomy dusíku, kyslíku a síry, a je případně substituována jedním nebo několika stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, amino-skupinu, alkylamino-skupinu, dialkylamino-skupinu, alkoxykarbonylamino-skupinu, acylovou skupinu, arylkarbonylovou skupinu, kyano-skupinu, karboxy-skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, dialkylkarbamoylovou skupinu a alkoxykarbonylovou skupinu, přičemž v substituentech fenylové skupiny, alfa- nebo beta-naftylové skupiny a aromatické heterocyklické skupiny alkylové skupiny a alkylové zbytky ostatních skupin obsahují 1 až 4 uhlíkové atomy, alkenylové

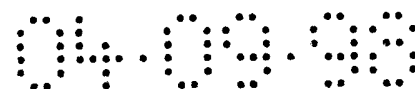


a alkinylové skupiny obsahují 2 až 8 uhlíkových atomů a arylovými skupinami jsou fenylová nebo alfa- nebo beta-naftylová skupina,

R₄ znamená hydroxy-skupinu, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkenyloxy-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkinyloxy-skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, cykloalkyloxy-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkenyloxy-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, alkanoyloxy-skupinu, ve které alkanoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkenoyloxy-skupinu, ve které alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkinoyloxy-skupinu, ve které alkinoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkoxyacetylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkylthioacetylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, alkyloxykarbonyloxy-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, přičemž tyto skupiny jsou případně substituovány jedním nebo několika atomy halogenů, alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylthio-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo karboxy-skupinou, alkyloxykarbonylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, kyano-skupinou, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy nebo uvedené zbytky tvoří s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující 5 nebo 6 členů a případně druhý heteroatom zvolený z množiny, zahrnující atomy kyslíku, síry nebo dusíku, která je případně substituována alkylovou skupinou obsahující



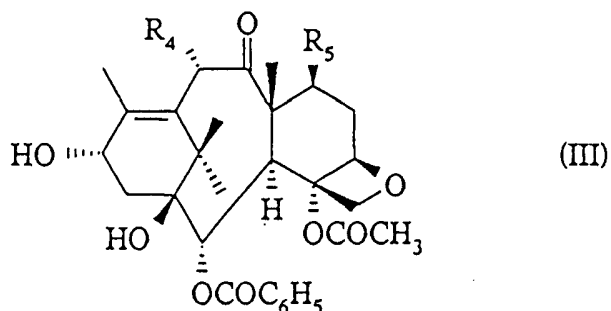
- 1 až 4 uhlíkové atomy, fenylovou skupinou nebo fenylalkylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo také
- R₄ znamená karbamoyloxy-skupinu, N-alkylkarbamoyloxy-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, N,N-dialkylkarbamoyloxy-skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, benzoyloxy skupinu nebo heterocyklylkarbonyloxy-skupinu, ve které heterocyklický zbytek znamená 5- nebo 6-členný aromatický heterocyklický zbytek obsahující jeden nebo několik heteroatomů zvolených z množiny, zahrnující atomy kyslíku, síry a dusíku,
- R₅ znamená alkoxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v přímém nebo rozvětveném řetězci, která je případně substituována alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkenyloxy-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, alkinyloxy-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkyloxy-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkenyloxy-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, přičemž tyto skupiny jsou případně substituovány jedním nebo několika atomy halogenů nebo alkoxy-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkythio-skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo karboxy-skupinou, alkyloxykarbonylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, kyano-skupinou, karbamoylovou skupinou, N-alkylkarbamoylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo N,N-dialkylkarbamoylovou skupinou, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy nebo tyto zbytky tvoří s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu obsahující případně druhý heteroatom zvolený z množiny, zahrnující atomy kyslíku, síry a dusíku, která je případně substituována alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo fenylovou skupinou nebo fenylalkylovou skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy.



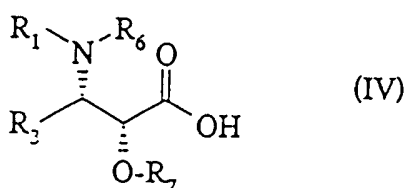
2. Nové taxoidy podle nároku 1, ve kterých Z znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce II, ve kterém R_1 znamená benzoylovou skupinu nebo skupinu $R_2-O-CO-$, ve kterém R_2 znamená terc.butylovou skupinu a R_3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo několika stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými z množiny, zahrnující atomy halogenů, alkylovou skupinu, alkoxy-skupinu, dialkylamino-skupinu, acyl-amino-skupinu, alkoxykarbonylamino-skupinu a trifluormethylou skupinu, nebo 2-furylovou skupinu, 3-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 3-thienylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 4-thiazolylovou skupinu nebo 5-thiazolylovou skupinu a R_4 znamená hydroxy-skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkyloxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů a R_5 znamená přímou nebo rozvětvenou alkyloxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů.

3. Nové taxoidy podle nároku 1, ve kterých Z znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce II, ve kterém R_1 znamená benzoylovou skupinu nebo skupinu $R_2-O-CO-$, ve které R_2 znamená terc.butylovou skupinu a R_3 znamená isobutylovou skupinu, isobutenylovou skupinu, butenylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu, 2-furylovou skupinu, 3-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 3-thienylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 4-thiazolylovou skupinu nebo 5-thiazolylovou skupinu, R_4 znamená hydroxy-skupinu nebo methoxy-skupinu a R_5 znamená methoxy-skupinu.

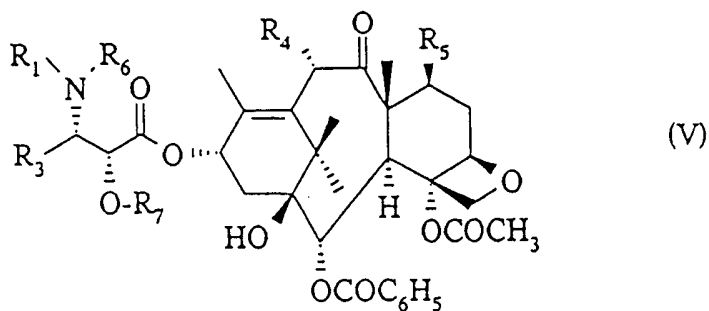
4. Způsob přípravy sloučeniny podle některého z nároků 1, 2 nebo 3, ve které Z znamená skupinu obecného vzorce II, v y z n a č e n ý t í m , že se sloučenina obecného vzorce III



ve kterém R_4 a R_5 mají významy uvedené v některém z nároků 1, 2 nebo 3, přičemž R_4 může kromě toho znamenat ochrannou skupinu hydroxy-funkce zvolenou z množiny zahrnující alkoxyacetylové skupiny, esterifikuje kyselinou obecného vzorce IV



ve kterém R_1 a R_3 mají významy uvedené v některém z nároků 1, 2 nebo 3 a buď R_6 znamená atom vodíku a R_7 znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce nebo R_6 a R_7 společně tvoří 5- nebo 6-člennou nasycenou heterocyklickou skupinu, nebo derivátem této kyseliny za vzniku esteru obecného vzorce V



ve kterém R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a R_7 mají výše uvedené významy, načež se nahradí ochranné skupiny reprezentované obecnými symboly R_6 a R_7 atomy vodíku a případně se skupina

R_4 nahradí hydroxy-skupinou.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č e n ý t í m , že se esterifikace provádí kyselinou obecného vzorce IV v přítomnosti kondenzačního činidla a aktivačního činidla v organickém rozpouštědle při teplotě mezi -10 a 90 °C.

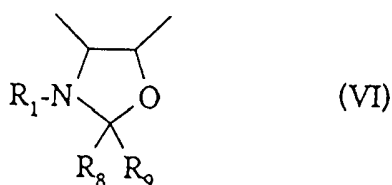
6. Způsob podle nároku 4, v y z n a č e n ý t í m , že se esterifikace provádí kyselinou obecného vzorce IV ve formě symetrického anhydridu, přičemž se pracuje v přítomnosti aktivačního činidla v organickém rozpouštědle a při teplotě mezi 0 a 90 °C.

7. Způsob podle nároku 4, v y z n a č e n ý t í m , že se esterifikace provádí kyselinou obecného vzorce IV ve formě halogenidu nebo ve formě smíšeného anhydridu s alifatickou nebo aromatickou kyselinou, případně připravenou in situ, v přítomnosti báze, přičemž se pracuje v organickém rozpouštědle a při teplotě mezi 0 a 80 °C.

8. Způsob podle nároku 4, v y z n a č e n ý t í m , že se nahradí ochranné skupiny R_7 a/nebo R_6 a R_7 atomy vodíku, přičemž se v závislosti na charakteru těchto ochranných skupin postupuje následujícím způsobem:

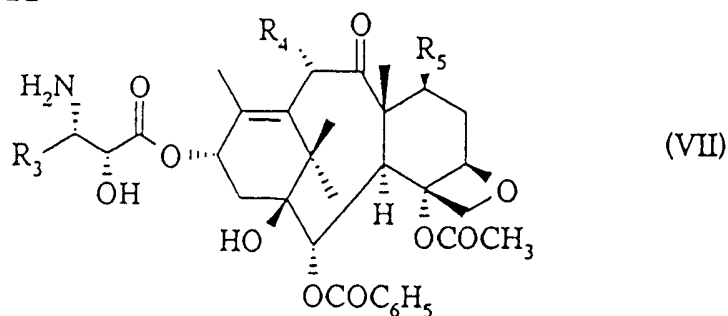
1) v případě, že R_6 znamená atom vodíku a R_7 znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce, nahradí se ochranné skupiny atomy vodíku za použití minerální nebo organické kyseliny, použité samostatně nebo ve vzájemných směsích, přičemž se pracuje v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující alkoholy, ethery, estery, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky, aromatické uhlovodíky a nitrily, při teplotě mezi -10 a 60 °C,

2) v případě, že R_6 a R_7 tvoří společně 5- nebo 6-člennou nasycenou heterocyklickou skupinu obecného vzorce VI



ve kterém R_1 má výše uvedený význam, R_8 a R_9 , které jsou stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo aralkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a arylový zbytek znamená fenylovou skupinu, která je případně substituována jednou nebo několika alkoxy-skupinami obsahujícími po 1 až 4 uhlíkových atomech, nebo arylovou skupinu znamenající fenylovou skupinu případně substituovanou jedním nebo několika alkoxy-skupinami obsahujícími po 1 až 4 uhlíkových atomech nebo také R_8 znamená alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo trihalogenmethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou trihalogenmethylovou skupinou a R_9 znamená atom vodíku nebo také R_8 a R_9 tvoří společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, 4- až 7-člennou cyklickou skupinu, ochranná skupina tvořená R_6 a R_7 se nahradí atomy vodíku podle významů R_1 , R_8 a R_9 následujícím způsobem:

a) v případě, že R_1 znamená terc.butoxykarbonylovou skupinu, R_8 a R_9 , které jsou stejné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu nebo arylovou skupinu nebo také R_8 znamená trihalogenmethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou trihalogenmethylovou skupinou a R_9 znamená atom vodíku nebo také R_8 a R_9 tvoří společně 4- až 7-člennou cyklickou skupinu, uveďte se v reakci ester obecného vzorce V s minerální nebo organickou kyselinou, případně v organickém rozpouštědle, jakým je alkohol, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII



ve kterém R_3 , R_4 a R_5 mají výše uvedené významy, která se acyluje za použití benzoylchloridu, jehož fenylové jádro je případně substituováno, thenoylchloridu, furoylchloridu nebo sloučeniny obecného vzorce VIII



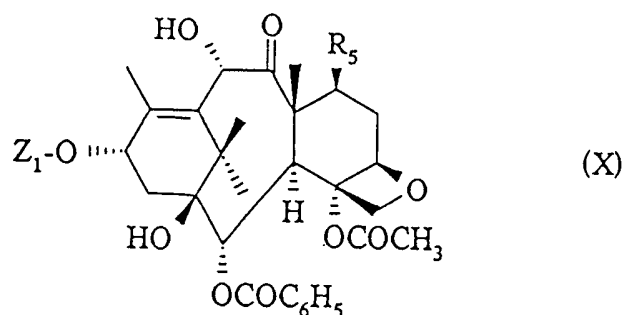
ve kterém R_2 má výše uvedený význam a X znamená atom halogenu nebo zbytek $-O-R_2$ nebo $-O-CO-O-R_2$, za vzniku sloučeniny podle některého z nároků 1, 2 nebo 3, ve které Z znamená skupinu obecného vzorce II,

b) v případě, že R_1 znamená případně substituovanou benzoylovou skupinu, thenoylovou skupinu nebo furoylovou skupinu nebo skupinu R_2O-CO- , ve které R_2 má výše uvedený význam, R_8 znamená atom vodíku nebo alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo fenylovou skupinu substituovanou jednou nebo několika alkoxy-skupinami obsahujícími po 1 až 4 uhlíkových atomech a R_9 znamená atom vodíku, provádí se nahrazení ochranné skupiny tvořené R_6 a R_7 atomy vodíku v přítomnosti minerální nebo organické kyseliny, použité samostatně nebo ve vzájemných směsích ve stechiometrickém nebo katalytickém množství, přičemž se pracuje v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující alkoholy, ethery, estery, alifatické uhlovodíky, halogenované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, a při teplotě mezi -10 a 60 °C.

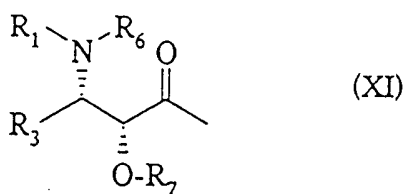
9. Způsob přípravy sloučeniny podle některého z nároků 1, 2 nebo 3, ve které Z znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce II, v y z n a č e n ý t í m , že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce IX



ve kterém R'_4 má takový význam, že R'_4-O je identický s R_4 , který byl definován v některém z nároků 1, 2 nebo 3, a X_1 znamená atom halogenu, se sloučeninou obecného vzorce X



ve kterém R_5 má význam uvedený v některém z nároků 1, 2 nebo 3 a Z_1 znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu hydroxy-funkce nebo skupinu obecného vzorce XI



ve kterém R_1 a R_3 mají významy uvedené v některém z nároků 1, 2 nebo 3 a buď R_6 znamená atom vodíku a R_7 znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce nebo R_6 a R_7 tvoří společně 5- nebo 6-člennou nasycenou heterocyklickou skupinu, načež se případně nahradí ochranné skupiny nesené nebo reprezentované obecným symbolem Z_1 za podmínek popsanych v nároku 8.

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č e n ý t í m , že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce IX se sloučeninou obecného vzorce X a to po předcházející metalaci hydroxy-funkce v poloze 10 za použití hydridu alkalického kovu, amidu alkalického kovu nebo alkylalkalickokovové sloučeniny, přičemž se pracuje v organickém rozpouštědle zvoleném z množiny, zahrnující dimethylformamid a tetrahydrofuran, a při teplotě mezi 0 a 50 °C.

11. (2R,3S)-4alfa-Acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta,10alfa-dihydroxy-7beta-methoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-

3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát.

12. (2R,3S)-4alfa-Acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1beta-hydroxy-7beta,10alfa-dimethoxy-9-oxo-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát.

13. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu podle některého z nároků 1, 2 nebo 3, ve které Z znamená skupinu obecného vzorce II, v kombinaci s jedním nebo několika farmaceuticky přijatelnými ředidly nebo s jednou nebo několika farmaceuticky přijatelnými přísadami a případně s jednou nebo několika kompatibilními a farmakologicky účinnými sloučeninami.

14. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu podle nároku 11 v kombinaci s jedním nebo několika farmaceuticky přijatelnými ředidly nebo s jednou nebo několika farmaceuticky přijatelnými přísadami a případně s jednou nebo několika kompatibilními a farmakologicky účinnými sloučeninami.

15. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu podle nároku 12 v kombinaci s jedním nebo několika farmaceuticky přijatelnými ředidly nebo s jednou nebo několika farmaceuticky přijatelnými přísadami a případně s jednou nebo několika kompatibilními a farmakologicky účinnými sloučeninami.

Zastupuje :