

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21)

199700269

(13)

A1

(12)

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43)

Дата публикации заявки:  
1998.04.30

(51)<sup>6</sup>

C 07D 305/16  
A 61K 37:335

(22)

Дата подачи заявки:  
1996.03.25

(54)

### ТАКСОИДЫ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

Приоритетные данные:

(31)

95 03545; 95 15381

(32)

1995.03.27; 1995.12.22

(33)

FR

(86)

PCT/FR 96/00440

(87)

WO 96/30355 1996.10.03

(71)

Заявитель:

**РОН-ПУЛЕНК РОРЕ С.А.  
(FR)**

(72)

Изобретатель:

**Бушар Эрве, Бурза Жан-Доминик,  
Коммерсон Алан (FR)**

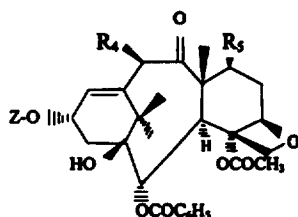
(74)

Представитель:

**Павловский А.Н.,  
Лебедева Н.Г. (RU)**

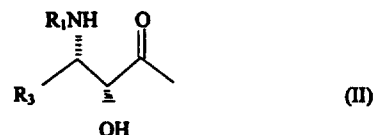
(57)

Изобретение относится к новым таксоидам общей формулы (I):



к способу их получения и к фармацевтической композиции на их основе. В общей формуле (I):

Z означает атом водорода или радикал общей формулы (II):



в которой R<sub>1</sub> означает, возможно, замещенный бензоильный радикал или теноильный радикал или фурильный радикал или радикал R<sub>2</sub>-O-CO-, в котором R<sub>2</sub> означает алкильный, алкенильный, алкинильный, циклоалкильный, циклоалкенильный, бициклоалкильный, возможно, замещенный фенильный или гетероциклический радикал;

R<sub>3</sub> означает алкильный, алкенильный, алкинильный, циклоалкильный, фенильный, нафтильный или ароматический гетероциклический радикал;

R<sub>4</sub> означает алкоксильный, алкенилокси-, алкинилокси-радикал, возможно замещенный, или циклоалкилокси-, или циклоалкенилокси-радикал; и

R<sub>5</sub> означает алкоксильный, алкенилокси-, алкинилокси-радикал, возможно замещенный, или циклоалкилокси-, или циклоалкенилокси-радикал. Новые соединения общей формулы (I), в которой Z означает радикал общей формулы (II), обладают противоопухолевыми и антилейкемическими свойствами. 8 н.п., 13 з.п. ф-лы.

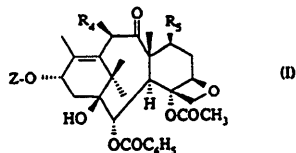
Международная заявка была опубликована вместе с отчетом о международном поиске.

199700269 A1

199700269 A1

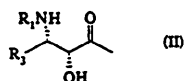
Изобретение относится к области синтеза новых биологически активных соединений.

Более конкретно, изобретение относится к новым таксонам общей формулы (I):



в которой:

Z означает атом водорода или радикал общей формулы (II):



в которой:

R<sub>1</sub> означает бензоильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими атомами или радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из атомов галогена и алкильных радикалов с 1-4 атомами углерода, алкоксильных радикалов с 1-4 атомами углерода или трифторметила, теноильный или фурилльный радикал или радикал:



в котором R<sub>2</sub> означает:

- алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, алкенильный радикал с 2-8 атомами углерода, алкинильный радикал с 3-8 атомами углерода, циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода, циклоалкенильный радикал с

4-6 атомами углерода, бициклоалкильный радикал с 7-10 атомами углерода, причем эти радикалы могут быть замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми среди атомов галогена и гидроксильного радикала, алкоксильного радикала с 1-4 атомами углерода, диалкиламино-радикала, каждая алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, пиперидино-, морфолино-, пиперазин-1-ил-радикала (возможно, замещенного в положении 4 алкильным радикалом с 1-4 атомами углерода или фенилалкильным радикалом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода), циклоалкильного радикала с 3-6 атомами углерода, циклоалкенильного радикала с 4-6 атомами углерода, фенильного радикала (возможно, замещенного одним или несколькими атомами или радикалами, выбираемыми среди атомов галогена и алкильных радикалов с 1-4 атомами углерода или алкоксильных радикалов с 1-4 атомами углерода), циано-радикала, карбоксильного радикала или алкоксикарбонильного радикала, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода;

фенильный или  $\alpha$ - или  $\beta$ -нафтильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими атомами или радикалами, выбираемыми среди атомов галогена и алкильных радикалов с 1-4 атомами углерода или алкоксильных радикалов с 1-4 атомами углерода, или ароматический гетероциклический 5-членный радикал, выбираемый предпочтительно среди фурилного и тиенильного радикалов;

- или насыщенный гетероциклический радикал с 4-6 атомами углерода, возможно, замещенный одним или несколькими алкильными радикалами с 1-4 атомами углерода;

R<sub>2</sub> означает линейный или разветвленный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, линейный или разветвленный алкенильный радикал с 2-8 атомами углерода, линейный или разветвленный алкинильный радикал с 2-8 атомами углерода, циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода, фенильный или  $\alpha$ - или  $\beta$ -нафтильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими атомами или радикалами, выбираемыми среди атомов галогена и алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, аралкильных, алкоксильных, алкилтио-, арилокси-, арилтио-, гидроксильного, гидроксисалкильного, меркапто-, формильного, ацильного, ациламино-, ароиламино-, алкоксикарбониламино-, амино-, алкиламино-, диалкиламино-, карбоксильного, алкоксикарбонильного, карбамоильного, алкилкарбамоильного, диалкилкарбамоильного, циано-, нитро- и трифторметильного радикалов; или ароматический 5-членный гетероциклический радикал, содержащий один или несколько гетероатомов, одинаковых или разных, выбираемых среди атомов азота, кислорода или серы, и, возможно, замещенный одним или несколькими заместителями, одинаковыми или разными, выбираемыми среди атомов галогена и

алкильных, алкоксильных, арильных, арилоксильных, амино-, алкиламино-, диалкиламино-, ациламино-, алкоксикарбониламино-, ацильного, арилкарбонильного, циано-, карбоксильного, карбамоильного, алкилкарбамоильного, диалкилкарбамоильного или алкоксикарбонильного радикалов,

при условии, что в заместителях фенильного,  $\alpha$ - или  $\beta$ -нафтильного и ароматических гетероциклических радикалов, алкильные радикалы и алкильные части других радикалов содержат 1-4 атома углерода, и что алкенильные и алкинильные радикалы содержат 2-8 атомов углерода, и что арильные радикалы представляют собой фенильные или  $\alpha$ - или  $\beta$ -нафтильные радикалы;

$R_4$  означает алкоксильный радикал с 1-6 атомами углерода в линейной или разветвленной цепи, алкенилокси-радикал с 3-6 атомами углерода в линейной или разветвленной цепи, алкинилокси-радикал с 3-6 атомами углерода в линейной или разветвленной цепи, циклоалкилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, циклоалкенилокси-радикал с 4-6 атомами углерода, причем эти радикалы, возможно, замещены одним или несколькими атомами галогена или алкоксильным радикалом с 1-4 атомами углерода, алкилтио-радикалом с 1-4 атомами углерода или карбоксильным радикалом, алкилоксикарбонильным радикалом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, циано-радикалом, карбамоильным радикалом, N-алкилкарбамоильным радикалом или N,N-диалкилкарбамоильным радикалом, каждая алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода или вместе с атомом азота, с которым она связана, образует насыщенный гетероциклический пяти- или шестичленный радикал, возможно, содержащий второй гетероатом, выбираемый среди атомов кислорода, серы или азота, возможно, замещенный алкильным радикалом с 1-4 атомами углерода или фенильным радикалом или фенилалкильным радикалом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода;

$R_5$  означает алкоксильный радикал с 1-6 атомами углерода в линейной или разветвленной цепи (возможно, замещенный алкокси-радикалом с 1-4 атомами углерода) алкенилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, алкинилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, циклоалкилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, циклоалкенилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, причем эти радикалы, возможно, замещены одним или несколькими атомами галогена или алкоксильным радикалом с 1-4 атомами углерода, алкилтио-радикалом с 2-4 атомами углерода или карбоксильным радикалом, алкилоксикарбонильным радикалом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, циано-радикалом, карбамоильным радикалом, N-алкилкарбамоильным или N,N-диалкилкарбамоильным радикалом, каждая алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода или вместе с атомом азота, с которым она связана, образует насыщенный гетероциклический 5- или 6-членный радикал, возможно, содержащий второй гетероатом, выбираемый среди атомов кислорода, серы или азота, возмож-

но, замещенный алкильным радикалом с 1-4 атомами углерода или фенильным радикалом или фенилалкильным радикалом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода.

Предпочтительно, арильными радикалами, которые могут быть представлены  $R_3$ , являются фенильные или  $\alpha$ - или  $\beta$ -нафтильные радикалы, возможно, замещенные одним или несколькими атомами или радикалами, выбираемыми среди атомов галогена (фтор, хлор, бром, иод) и алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, арилалкильных, алкоксильных, алкилтио-, арил-окси-, арилтио-, гидроксильного, гидроксипалкильного, меркапто-, формильного, ацильного, ациламино-, ароламино-, алкоксикарбониламино-, амино-, алкиламино-, диалкиламино-, карбоксильного, алкоксикарбонильного, карбамоильного, диалкилкарбамоильного, циано-, нитро- и трифторметильного радикалов, при условии, что алкильные радикалы и алкильные части других радикалов содержат 1-4 атома углерода, что алкенильные и алкинильные радикалы содержат 2-8 атомов углерода и что арильные радикалы представляют собой фенильные или  $\alpha$ - или  $\beta$ -нафтильные радикалы.

Предпочтительно, гетероциклические радикалы, которые могут быть представлены  $R_3$ , представляют собой ароматические гетероциклические пятичленные радикалы, содержащие один или несколько одинаковых или разных атомов, выбираемых среди атомов азота, кислорода или серы, возможно, замещенные одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбираемыми среди атомов галогена (фтор, хлор, бром, иод) и алкильных радикалов с 1-4 атомами углерода, арильных радикалов с 6-10 атомами углерода, алкоксильных радикалов с 1-4 атомами углерода, арилокси-радикалов с 6-10 атомами углерода, амино-радикала, алкиламино-радикала с 1-4 атомами углерода, диалкиламино-радикала, каждая алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, ациламино-радикала, ацильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, алкоксикарбониламино-радикала с 1-4 атомами углерода, ацильного радикала с 1-4 атомами углерода, арилкарбонильного радикала, арильная часть которого содержит 6-10 атомов углерода, циано-, карбокси-, карбамоильного радикала, алкилкарбамоильного радикала, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, диалкилкарбамоильного радикала, каждая алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, или алкоксикарбонильного радикала, алкоксильная часть которого содержит 1-4 атома углерода.

Предпочтительно, радикалы  $R_4$  и  $R_5$ , одинаковые или разные, означают линейные или разветвленные алкоксильные радикалы с 1-6 атомами углерода, возможно, замещенные метокси-, этокси-, этилтио-, карбокси-, метоксикарбонильным, этокси-карбонильным, циано-, карбамоильным, N-метилкарбамоильным, N-этилкарбамоильным, N,N-диметилкарбамоильным, N,N-диэтилкарбамоильным, N-пирролидинокарбонильным или N-пиперидинокарбонильным радикалом.

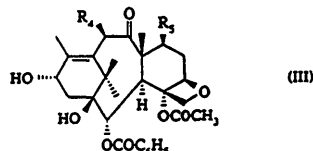
Более предпочтительно, настоящее изобретение относится к продуктам общей формулы (I), в которой Z означает атом во-

дорода или радикал общей формулы (II), в которой  $R_1$  означает бензильный радикал или радикал  $R_2-O-CO-$ , в котором  $R_2$  означает трет.-бутильный радикал, и  $R_3$  означает алкильный радикал с 1-6 атомами углерода, алкенильный радикал с 2-6 атомами углерода, циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода, фенильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими атомами или радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми среди атомов галогена (фтор, хлор) и алкильных (метил), алкоксильных (метокси-), диалкиламино- (диметиламино-), ациламино- (ацетиламино-), алкоксикарбониламино- (трет.-бутоксикарбониламино-) или трифторметильного радикалов, или 2- или 3-фурильный, 2- или 3-тиенильный или 2-тиазолильный, 4-тиазолильный или 5-тиазолильный радикал; и  $R_4$  и  $R_5$ , одинаковые или разные, означают, каждый, линейный или разветвленный алкоксильный радикал с 1-6 атомами углерода.

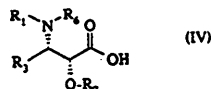
Еще более предпочтительно, настоящее изобретение относится к продуктам общей формулы (I), в которой  $Z$  означает атом водорода или радикал общей формулы (II), в которой  $R_1$  означает бензильный радикал или радикал  $R_2-O-CO-$ , в котором  $R_2$  означает трет.-бутильный радикал; и  $R_3$  означает изобутильный, изобутильный, бутенильный, циклогексильный, фенильный, 2-фурильный, 3-фурильный, 2-тиенильный, 3-тиенильный, 2-тиазолильный, 4-тиазолильный или 5-тиазолильный радикалы;  $R_4$  и  $R_5$ , одинаковые или разные, означают, каждый, метокси-, этокси- или пропокси-радикал.

Соединения общей формулы (I), в которой  $Z$  означает радикал общей формулы (II), обладают ценными противоопухолевыми и антилейкемическими свойствами.

Согласно настоящему изобретению, новые продукты общей формулы (I), в которой  $Z$  означает радикал общей формулы (II), могут быть получены путем этерификации соединения общей формулы (III):

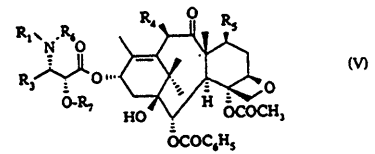


в которой  $R_4$  и  $R_5$  имеют вышеуказанное значение, с помощью кислоты общей формулы (IV):



в которой  $R_1$  и  $R_2$  имеют вышеуказанное значение, и или  $R_6$  означает атом водорода, а  $R_7$  означает защитную группу гидроксильной функции, или  $R_6$  и  $R_7$  вместе образуют насыщенный пяти- или шестичленный гетероцикл,

или с помощью производного этой кислоты для получения сложного эфира общей формулы (V):



в которой  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_7$  имеют вышеуказанное значение,

с последующей заменой защитных групп, обозначаемых как  $R_7$  и/или  $R_6$  и  $R_7$ , атомами водорода.

Этерификацию до сложного эфира с помощью кислоты общей формулы (IV) можно осуществлять в присутствии агента конденсации (карбодимид, реакционноспособный карбонат) и активирующего агента (аминопиридины) в органическом растворителе (простые эфиры, сложные эфиры, кетоны, нитрилы, алифатические углеводороды, галогенированные алифатические углеводороды, ароматические углеводороды) при температуре от  $-10^\circ\text{C}$  до  $90^\circ\text{C}$ .

Этерификацию также можно осуществлять, используя кислоту общей формулы (IV) в форме симметричного ангидрида и работая в присутствии активирующего агента (аминопиридины) в органическом растворителе (простые эфиры, сложные эфиры, кетоны, нитрилы, алифатические углеводороды, галогенированные алифатические углеводороды, ароматические углеводороды) при температуре от  $0^\circ\text{C}$  до  $90^\circ\text{C}$ .

Этерификацию также можно осуществлять, используя кислоту общей формулы (IV) в форме галогенида или смешанного ангидрида с алифатической или ароматической кислотой, возможно, получаемого *in situ*, в присутствии основания (третичный алифатический амин), работая в органическом растворителе (простые эфиры, сложные эфиры, кетоны, нитрилы, алифатические углеводороды, галогенированные алифатические углеводороды, ароматические углеводороды) при температуре от  $0^\circ\text{C}$  до  $80^\circ\text{C}$ .

Предпочтительно,  $R_6$  означает атом водорода, а  $R_7$  означает защитную группу гидроксильной функции, или  $R_6$  и  $R_7$  вместе образуют насыщенный пяти- или шестичленный гетероцикл.

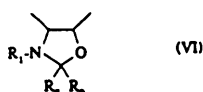
Когда  $R_6$  означает атом водорода,  $R_7$  предпочтительно означает метоксиметильный, 1-этоксиметильный, бензилоксиметильный, триметилсилильный, триэтилсилильный,  $\beta$ -триметилсилилоэтоксиметильный, бензилоксикарбонильный или тетрагидропиранильный радикал.

Когда  $R_6$  и  $R_7$  вместе образуют гетероцикл, то он представляет собой предпочтительно оксазолидиновый цикл, возможно, монозамещенный или гетеродизамещенный в положении 2.

Замену защитных групп  $R_7$  и/или  $R_6$  и  $R_7$  атомами водорода можно осуществлять, в зависимости от их природы, следующим образом:

1) когда  $R_6$  означает атом водорода, а  $R_7$  означает защитную группу гидроксильной функции, замену защитных групп атомами водорода осуществляют с помощью неорганической кислоты (соляная кислота, серная кислота, фтористоводородная кислота) или органической кислоты (уксусная кислота, метансульфокислота, трифторметансульфокислота, *p*-толуолсульфокислота), которую используют индивидуально или в смеси, работая в органическом растворителе, выбранном среди спиртов, простых эфиров, сложных эфиров, алифатических углеводородов, галогенированных алифатических углеводородов, ароматических углеводородов или нитрилов, при температуре от  $-10^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$ , или с помощью источника фторид-ионов, такого, как комплекс фтороводородной кислоты с триэтиламином, или путем каталитического гидрирования;

2) когда  $R_6$  и  $R_7$  вместе образуют насыщенный пятичленный или шестичленный гетероцикл и преимущественно оксазолидиноновый цикл общей формулы (VI):



в которой  $R_1$  имеет вышеуказанное значение, а

$R_2$  и  $R_3$ , одинаковые или разные, означают атом водорода или алкильный радикал с 1-4 атомами углерода или аралкильный радикал, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, а арильная часть предпочтительно означает фенильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими алкоксильными радикалами с 1-4 атомами углерода, или арильный радикал, предпочтительно означающий фенильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими алкоксильными радикалами с 1-4 атомами углерода; или

$R_2$  означает алкоксильный радикал с 1-4 атомами углерода, тригалогенметильный радикал, такой, как трихлорметильный, или фенильный радикал, замещенный тригалогенметильным радикалом, таким, как трихлорметильный радикал, а

$R_3$  означает атом водорода; или же

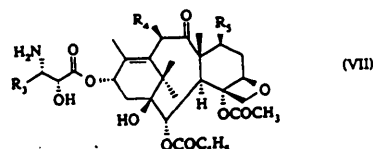
$R_2$  и  $R_3$  вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют 4-7-членный цикл;

то замену защитной группы, образуемой  $R_6$  и  $R_7$ , на атомы водорода можно осуществлять, в зависимости от значений  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$ , следующим образом:

а) когда  $R_1$  означает трет.-бутоксикарбонильный радикал,  $R_2$  и  $R_3$ , одинаковые или разные, означают алкильный радикал, или аралкильный радикал (бензил), или арильный радикал (фенил), или же  $R_2$  означает тригалогенметильный радикал или фенильный радикал, замещенный тригалогенметильным радикалом, и  $R_3$  означает атом водорода, или  $R_2$  и  $R_3$  вместе образуют 4-7-членный цикл,

обрабатывают сложный эфир общей формулы (V) неорганической или органической кислотой, возможно, в органическом растворителе, таком, как спирт, с получением продукта общей форму-

лы (VII):



в которой  $R_2$ ,  $R_4$  и  $R_5$  имеют вышеуказанное значение,

который ацилируют с помощью бензоилхлорида, в котором фенильное ядро, возможно, замещено, теноилхлорида, фурилхлорида или продукта общей формулы (VIII):



в которой  $R_2$  имеет вышеуказанное значение, и

$X$  означает атом галогена (фтор, хлор) или остаток  $-O-R_1$  или  $-O-CO-O-R_1$ ,

с получением продукта общей формулы (I), в которой  $Z$  означает радикал общей формулы (II).

Предпочтительно, продукт общей формулы (V) обрабатывают муравьиной кислотой при температуре около  $20^\circ\text{C}$  для получения продукта общей формулы (VII).

Предпочтительно, ацилирование продукта общей формулы (VII) с помощью бензоилхлорида, в котором фенильное ядро, возможно, замещено, теноилхлорида или фурилхлорида или продукта общей формулы (VIII) осуществляют в инертном органическом растворителе, выбранном среди сложных эфиров, таких, как этилацетат, изопропилацетат или *n*-бутилацетат, и галогенированных алифатических углеводородов, таких, как дихлорэтан или 1,2-дихлорэтан, в присутствии неорганического основания, такого, как гидрокарбонат натрия, или органического основания, такого, как триэтиламин. Реакцию проводят при температуре  $0-50^\circ\text{C}$ , предпочтительно около  $20^\circ\text{C}$ ;

б) когда  $R_1$  означает бензоильный радикал, возможно, замещенный, теноильный или фурильный радикал или радикал



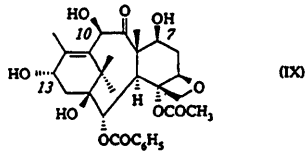
в котором  $R_1$  имеет вышеуказанное значение,

$R_2$  означает атом водорода или алкоксильный радикал с 1-4 атомами углерода или фенильный радикал, замещенный одним или несколькими алкоксильными радикалами с 1-4 атомами углерода, и  $R_3$  означает атом водорода,

то замену защитной группы, образуемой  $R_6$  и  $R_7$ , на атомы водорода осуществляют в присутствии неорганической кислоты (соляная кислота, серная кислота) или органической кислоты (уксусная кислота, метансульфокислота, трифторметансульфокислота, *p*-толуолсульфокислота), которую используют индивидуально или в смеси, в стехиометрическом или каталитическом количестве, работая в органическом растворителе, выбранном среди спиртов, простых эфиров, сложных эфиров, алифатических углеводородов, галогенированных алифатических углеводородов и ароматических углеводородов, при температуре от  $-10^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$ , предпочтительно при  $15-30^\circ\text{C}$ .

Согласно изобретению, продукты общей формулы (III), то есть продукты общей формулы (I), в которой  $Z$  означает атом

водорода,  $R_4$  и  $R_5$  имеют вышеуказанное значение, могут быть получены из 10-дезацетил-баккатина (III) формулы (IX):



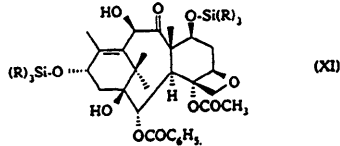
Особенно предпочтительно селективно защищать гидроксильные функции в положениях 7 и 13, например, в форме простого силилированного диэфира, который может быть получен путем воздействия силилгалогенида общей формулы (X):



в которой

$R$ , одинаковые или разные, означают алкильный радикал с 1-6 атомами углерода, возможно, замещенный фенильным радикалом, или циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода, или фенильный радикал,

на 10-дезацетил-баккатин (III) с получением соединения общей формулы (XI):



в которой  $R$  имеет вышеуказанное значение,

которое затем обрабатывают соединением общей формулы (XII):

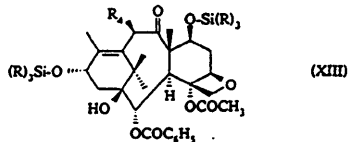


в которой

$R'_4$  означает радикал, такой, что  $R'_4-O$  идентичен радикалу  $R_4$ , имеющему вышеуказанное значение, а

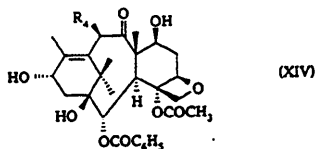
$X_1$  означает остаток реакционноспособного сложного эфира, такой, как остаток эфира серной кислоты или сульфокислоты, или атом галогена,

для получения продукта общей формулы (XIII):



в которой  $R$  и  $R_4$  имеют вышеуказанное значение,

затем силилированные защитные группы полученного соединения заменяют атомами водорода для получения продукта общей формулы (XIV):



в которой  $R_4$  имеет вышеуказанное значение,

который селективно этерифицируют в положении 7 путем воздействия соединением общей формулы (XV):



в которой

$R'_5$  означает радикал, такой, что  $R'_5-O$  идентичен радикалу  $R_5$ , имеющему вышеуказанное значение, а

$X_2$  означает атом галогена или остаток реакционноспособного сложного эфира, такой, как остаток эфира серной кислоты или сульфокислоты,

для получения продукта общей формулы (III).

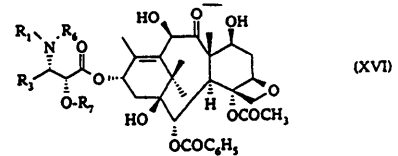
Обычно, обработку силилированными производным общей формулы (X) 10-дезацетил-баккатина (III) осуществляют в пиридине или триэтиламин, возможно, в присутствии органического растворителя, такого, как ароматический углеводород, такой, как бензол, толуол и ксилолы, при температуре от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником реакционной смеси.

Обычно, взаимодействие соединения общей формулы (XII) с соединением общей формулы (XI) осуществляют после образования соли металла с гидроксильной функцией в положении 10 с помощью гидрида щелочного металла, такого, как гидрид натрия, амида щелочного металла, такого, как амид лития, или алкильного производного щелочного металла, такого, как бутиллитий, работая в органическом растворителе, таком, как диметилформамид или тетрагидрофуран, при температуре 0-50°C.

Обычно, замену силилированных защитных групп соединения общей формулы (XIII) атомами водорода осуществляют с помощью кислоты, такой, как фтороводородная кислота или трифторуксусная кислота, в присутствии основания, такого, как триэтиламин или пиридин, возможно, замещенный одним или несколькими алкильными радикалами с 1-4 атомами углерода, при необходимости, в сочетании с инертным органическим растворителем, таким, как, например, ацетонитрил, или галогенированный алифатический углеводород, например, дихлорметан, при температуре 0-80°C.

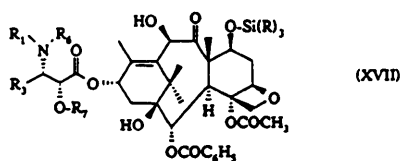
Обычно, взаимодействие соединения общей формулы (XV) с соединением общей формулы (XIV) осуществляют в условиях, идентичных вышеуказанным для обработки соединением общей формулы (XII) соединения общей формулы (XI).

Согласно изобретению, соединения общей формулы (I), в которой  $Z$  означает радикал общей формулы (II),  $R_4$  имеет вышеуказанное значение, и  $R_5$  имеет вышеуказанное значение, можно получать из соединения общей формулы (XVI):

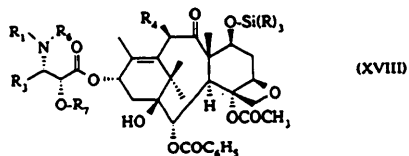


в которой  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_7$  имеют вышеуказанное значение,

путем силилирования в положении 7 с помощью соединения общей формулы (X) для получения соединения общей формулы (XVII):

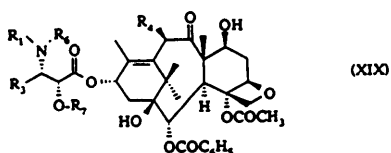


в которой R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> имеют вышеуказанное значение, которое функционализируют в положении 10 с помощью соединения общей формулы (XII) с получением соединения общей формулы (XVIII):



в которой R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> имеют вышеуказанное значение,

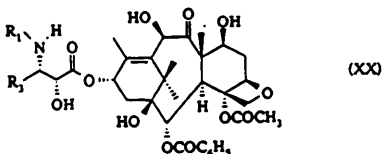
силилированную защитную группу которого заменяют атомом водорода для получения соединения общей формулы (XIX):



которое после взаимодействия с соединением общей формулы (XV), приводит к соединению общей формулы (V), защитные группы которого заменяют атомами водорода, получая продукт общей формулы (I), в которой Z означает радикал общей формулы (II).

Реакции силилирования, функционализации и замены защитных групп атомами водорода осуществляют в условиях, аналогичных вышеописанным.

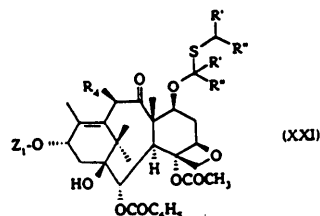
Соединения общей формулы (XVI) можно получать в условиях, описанных в европейском патенте 0 336 841 и международных заявках 92/09589 и 94/07878, или из соединений общей формулы (XX):



в которой R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имеют вышеуказанное значение,

согласно известным способам защиты гидроксильной функции в боковой цепи, не затрагивая остальную часть молекулы.

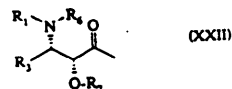
Согласно изобретению, соединения общей формулы (I), в которой Z означает атом водорода или радикал общей формулы (II), можно получать путем воздействия активированным никелем Ренея в присутствии алифатического спирта с 1-3 атомами углерода или простого эфира, такого, как тетрагидрофуран или диоксан, на соединения общей формулы (XXI):



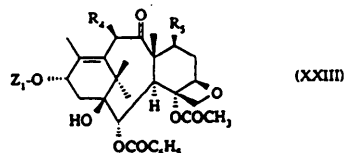
в которой R<sub>4</sub> имеет вышеуказанное значение,

R' и R'', одинаковые или разные, означают атом водорода или алкильный радикал с 1-6 атомами углерода, алкенильный радикал с 2-6 атомами углерода, алкинильный радикал с 2-6 атомами углерода, циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода или циклоалкенильный радикал с 3-6 атомами углерода, возможно, замещенный, или же

R' и R'' вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода или циклоалкенильный радикал с 4-6 атомами углерода, и Z<sub>1</sub> означает атом водорода или радикал общей формулы (XXII):



в которой R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> имеют вышеуказанное значение, получают соединения общей формулы (XXIII):



с последующей, когда Z<sub>1</sub> означает радикал общей формулы (XXII), то есть когда соединения общей формулы (XXIII) идентично соединению общей формулы (V), заменой защитных групп, обозначаемых как R<sub>6</sub> и/или R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub>, атомами водорода в вышеописанных условиях.

Обычно, активированным никелем Ренея в присутствии алифатического спирта или простого эфира воздействуют при температуре от -10°C до 60°C.

Согласно изобретению, соединения общей формулы (XXI), в которой Z<sub>1</sub> и R<sub>4</sub> имеют вышеуказанное значение, можно получить путем взаимодействия сульфоксида общей формулы (XXIV):



### Измененная страница 25 оригинала

в которой R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют вышеуказанное значение, с соединением общей формулы (XIX).

Обычно реакции сульфоксида общей формулы (XXIV), предпочтительно диметилсульфоксида, с соединением общей формулы (XIX) проводят в присутствии смеси уксусной кислоты с уксусным ангидридом или производного уксусной кислоты, такого, как галогенуксусная кислота, при температуре 0-50°C, предпочтительно около 25°C.

Новые соединения общей формулы (I), получаемые путем осуществления способов согласно изобретению, могут быть очищены известными методами, такими, как кристаллизация или хроматография.

Продукты общей формулы (I), в которой Z означает радикал общей формулы (II), обладают замечательными биологическими свойствами.

#### Оценка антипролиферативных свойств

Концентрацию лекарственного средства, дающего 50% ингибирования роста (IC<sub>50</sub>), определяли из двух или трех отдельных экспериментов в 96-луночной планшете для микрокультивирования. Клеточные линии, выселяемые при 3·10<sup>4</sup>-3·10<sup>5</sup> клеток/мл (0.2 мл/луночка), выращивали в течение 96-120 часов в присутствии различных концентраций лекарственного средства (каждая точка повторялась четырежды). Затем клетки инкубировали в течение 16 часов с 0.02% нейтральным красным. Клетки

### Измененная страница 25а оригинала

-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат подвергают взаимодействию с этанольной суспензией никеля Ревеля, и на третьем этапе полученный 4'-ацетокси-2'-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-7β,10β-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13β-ил-(2R,4S,5R)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат подвергают взаимодействию с этанольным раствором соляной кислоты.

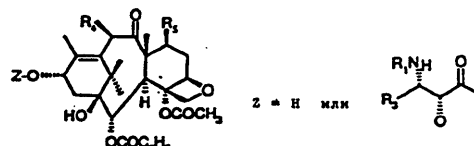
Новые соединения общей формулы (1), получаемые путем осуществления способов согласно изобретению, могут быть очищены известными методами, такими, как кристаллизация или хроматография.

Продукты общей формулы (1), в которой Z означает радикал общей формулы (11), обладают замечательными биологическими свойствами.

#### Оценка антипролиферативных свойств

Концентрацию лекарственного средства, дающего 50% ингибирования роста (IC<sub>50</sub>), определяли из двух или трех отдельных экспериментов в 96-луночной планшете для микрокультивирования. Клеточные линии, выселяемые при 3·10<sup>4</sup>-3·10<sup>5</sup> клеток/мл (0,2 мл/луночка), выращивали в течение 96-120 час. в присутствии различных концентраций лекарственного средства (каждая точка повторялась четырежды). Затем клетки инкубировали в течение 16 часов с 0.02% нейтральным красным. Клетки

промывали и подвергали лизису с 1% SDS. Включение красителя, отражающего клеточный рост и жизнеспособность, оценивали путем измерения оптической плотности для каждой луночки при 540 и 346 нм, используя Titertec многолучевой спектрофотометр. В экспериментах клонирования KB клетки человеческого эпидермоидного рака в экспоненциальном росте обрабатывали в течение 1 часа в жидкой среде, затем промывали и выливали с Noble Difco Agar в чашки Петри (4 чашки/концентрация), как описано ранее. Число клеточных клонов (>60 клеток) измеряли спустя 15 дней после инкубации при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Результаты приведены в таблице I.



Пример	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	CI <sub>50</sub> мкг/мл клетки KB
1 и 2	t-BuO-CO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	0.029
3	t-BuO-CO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> O	0.006
4	t-BuO-CO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )O	CH <sub>3</sub> O	0.150

В тесте *in vitro* определение биологической активности осуществляют на тубулине, извлеченном из головного мозга свиньи, по методу M.L. Shelanski и сотр., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **70**, 765-768 (1973). Изучение деполимеризации микротрубочек до тубулина осуществляют по методу G. Chauviere и сотр., C. R. Acad. Sci., **293**, серия II, 501-503 (1981). При этом исследовании продукты общей формулы (I), в которой Z означает радикал общей формулы (II), оказываются по крайней мере такими же активными, как таксол и таксотер.

В тесте *in vivo* продукты общей формулы (I), в которой Z означает радикал общей формулы (II), показали себя активными в тесте с мышью, которой трансплантирована меланома B16, в дозах, составляющих от 1 до 10 мг/кг при интраперитонеальном введении, а также в случае других жидких или твердых опухолей.

Новые продукты обладают противоопухолевыми свойствами, более конкретно, обладают активностью в отношении опухолей, которые устойчивы к таксолу<sup>®</sup> или таксотеру<sup>®</sup>. Такие опухоли включают опухоли ободочной кишки, которые имеют высокую экспрессию гена mdx 1 (ген устойчивости к многочисленным лекарственным средствам). Термин "устойчивость к многочисленным лекарственным средствам" представляет собой общепринятый термин, означающий устойчивость опухоли к различным продуктам разных структур и разных механизмов действия. Таксоиды вообще известны тем, что они в высокой степени распознаются экспериментальными опухолями, такими, как P388/DOX, линия



клеток, выбираемая по ее устойчивости к доксорубинину (DOX), которая экспрессирует ген *mdr 1*.

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

#### ПРИМЕР 1

К суспензии, содержащей 217.8 мг 4*А*-ацетокси-2*А*-бензоилокси-5*В*, 20-эпокси-1*А*,13*А*-дигидрокси-7*В*, 10*А*-диметокси-9-оксо-такс-11-ена, 200 мг (2*R*,4*S*,5*R*)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоновой кислоты и 50 мг молекулярного сита 4*А* в виде порошка в 2 см<sup>3</sup> этилацетата, при температуре около 20°C последовательно добавляют 126 мг дициклогексилкарбодииида, затем 14 мг 4-*N,N'*-диметиламино-пиридина. Полученную суспензию перемешивают при температуре около 20°C и в атмосфере аргона в течение 16 часов, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (0.27 кПа) при температуре около 40°C. Полученный остаток очищают путем хроматографии при атмосферном давлении при использовании 50 г диоксида кремния (0.063-0.2 м), содержащихся в колонке диаметром 2 см (градиент элюирования: смесь этилацетата с дихлорметаном в соотношении от 10:90 до 40:60 по объему), собирая фракции по 10 см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при повышенном давлении (0.27 кПа) при 40°C в течение двух часов. Таким образом получают 271.8 мг 4*А*-ацетокси-2*А*-бензоилокси-5*В*, 20-эпокси-1*А*-гидрокси-7*В*, 10*А*-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13*А*-ил-(2*R*,4*S*,5*R*)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета, характеристики которого следующие:

- <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ с несколькими каплями дейтерированного метанола; химсдвиги  $\delta$  в м.д. (миллионные доли); константы связывания  $J$  в Гц): 1.02 (с, 9H: C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.10 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.17 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.63 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.65-1.85 и 2.60 (2 м, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 6), 1.78 (масса, 3H: CH<sub>3</sub>), 2.02 и 2.15 (2 д,  $J = 14$  и 9, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 14), 2.14 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 3.22 и 3.35 (2 с, 3H каждый: OCH<sub>3</sub>), 3.64 (д,  $J = 7$ , 1H: H в положении 3), 3.73 (м, 1H: H в положении 7), 3.76 (с, 3H: AlOCH<sub>3</sub>), 4.06 и 4.16 (2 д,  $J = 8.5$ , 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 20), 4.53 (д,  $J = 5$ , 1H: H в положении 2'), 4.67 (с, 1H: H в положении 10), 4.85 (уш.д,  $J = 10$ , 1H: H в положении 5); 5.36 (м, 1H: H в положении 3'); 5.52 (д,  $J = 7$ , 1H: H в положении 2), 6.07 (м, 1H: H в положении 13), 6.33 (масса, 1H: H в положении 5'), 6.88 (д,  $J = 8$ , 2H: ароматические H в орто-положении к OCH<sub>3</sub>), 7.25-7.40 (м, 7H: ароматические H в положении 3' и ароматические H в мета-положении к OCH<sub>3</sub>), 7.43 (т,  $J = 7.5$ , 2H: OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в мета-положении), 7.58 (т,  $J = 7.5$ , 1H: OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в пара-положении), 7.96 (д,  $J = 7.5$ , 2H: OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в орто-положении).

Раствор 446.3 мг 4*А*-ацетокси-2*А*-бензоилокси-5*В*, 20-эпокси-1*А*-гидрокси-7*В*, 10*А*-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13*А*-ил-(2*R*,4*S*,5*R*)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в 11.6 см<sup>3</sup> 0.1*n* раствора

хлороводорода в этаноле выдерживают при перемешивании и при температуре около 0°C в течение 16 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь затем разбавляют с помощью 40 см<sup>3</sup> дихлорметана и 5 см<sup>3</sup> дистиллированной воды. После деакации, водную фазу экстрагируют с помощью 5 см<sup>3</sup> дихлорметана. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фильтр из фриттированного стекла, затем концентрируют при пониженном давлении (0.27 кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают 424,2 мг твердого вещества бледножелтого цвета, которое очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии (12 препаративных пластины фирмы Мерк, силикагель 60F254, толщина 1мм, нанесение в виде раствора в смеси метанола с дихлорметаном (в объемном соотношении 5:95), элюируя смесь метанола с дихлорметаном (в объемном соотношении 5:95)). После элюирования зоны, соответствующей основному продукту, смесь метанола с дихлорметаном (в объемном соотношении 15:85), фильтрации через фильтр из фриттированного стекла, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении (0.27 кПа) при температуре около 40°C, получают 126 мг 4*А*-ацетокси-2*А*-бензоилокси-5*В*, 20-эпокси-1*А*-гидрокси-7*В*, 10*А*-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13*А*-ил-(2*R*,3*S*)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-гидрокси-3-фенил-пропионата в виде воздушной массы цвета слоновой кости, характеристики которого следующие:

- вращательная способность:  $[\alpha]_D^{20} = -32.9^\circ$  ( $c = 0.5$ ; метанол).  
 - <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ; химсдвиги  $\delta$  в м.д.; константы связывания  $J$  в Гц): 1.23 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.25 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.39 (с, 9H: C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.70 (с, 1H: OH в положении 1), 1.75 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.82 и 2.72 (2 м, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 6), 1.91 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 2.31 (AB ограниченный, 2H: CH<sub>2</sub> в положении 14), 2.39 (с, 3H: COCH<sub>3</sub>), 3.33 и 3.48 (2 с, 3H каждый: OCH<sub>3</sub>), 3.48 (м, 1H: OH в положении 2'), 3.85 (д,  $J = 7$ , 1H: H в положении 3), 3.88 (дд,  $J = 11$  и 7, 1H: H в положении 7), 4.20 и 4.33 (2 д,  $J = 8.5$ , 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 20), 4.65 (м, 1H: H в положении 2'), 4.83 (с, 1H: H в положении 10), 5.00 (уш.д,  $J = 10$ , 1H: H в положении 5), 5.30 (уш.д,  $J = 10$ , 1H: H в положении 3'), 5.47 (д,  $J = 10$ , 1H: CONH), 5.66 (д,  $J = 7$ , 1H: H в положении 2), 6.24 (уш.т,  $J = 9$ , 1H: H в положении 13), 7.30-7.50 (м, 5H: ароматические H в положении 3'), 7.52 (т,  $J = 7.5$ , 2H: OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в мета-положении), 7.63 (т,  $J = 7.5$ , 1H: OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в пара-положении), 8.12 (д,  $J = 7.5$ , 2H: OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в орто-положении).

4*А*-Ацетокси-2*А*-бензоилокси-5*В*, 20-эпокси-1*А*,13*А*-дигидрокси-7*В*, 10*А*-диметокси-9-оксо-такс-11-ен (или 7*В*, 10*А*-диметокси-10-дезацетокси-бактатин(III)) может быть получен следующим образом:

К раствору 500 мг 4*А*-ацетокси-2*А*-бензоилокси-5*В*, 20-эпокси-1*А*, 7*В*, 13*А*-тригидрокси-10*А*-метокси-9-оксо-такс-11-ена в 5 см<sup>3</sup> кодметана и 0.5 см<sup>3</sup> диметилформамида, находящемуся в

атмосфере аргона, при температуре около 0°C порциями добавляют 86 мг 50%-ного (по массе) гидрида натрия в вазелиновом масле. После выдерживания в течение 45 минут при температуре около 0°C, реакционную смесь разбавляют с помощью 50 см<sup>3</sup> этилацетата и 8 см<sup>3</sup> дистиллированной воды. После декантации органическую фазу промывают два раза по 8 см<sup>3</sup> дистиллированной водой, затем 8 см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фильтр из фриттированного стекла и концентрируют досуха при пониженном давлении (0.27 кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают 570 мг твердого вещества бледно-желтого цвета, которое очищают путем хроматографии при атмосферном давлении при использовании 50 г диоксида кремния (0.063-0.2 м), находящихся в колонке диаметром 2.5 см. элюируя смесью метанола с дихлорметаном (в объемном соотношении 2:98) и собирая фракции по 10 см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют при пониженном давлении (0.27 кПа) при 40°C в течение двух часов. Таким образом получают 380 мг 4*д*-ацетокси-2*д*-бензоилокси-5*б*,20-эпокси-1*б*,13*д*-дигидрокси-7*а*,10*а*-диметокси-9-оксо-такс-11-ена в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, характеристики которого следующие:

- <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ с несколькими каплями дейтерированного метанола; химсдвиги δ в м.д.; константы связывания J в Гц): 1.03 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.11 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.65 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.72 и 2.67 (2 м, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 6), 2.05 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 2.21 (AB ограниченный, J = 14 и 9, 2H: CH<sub>2</sub> в положении 14), 2.25 (с, 3H: COCH<sub>3</sub>), 3.26 и 3.40 (2 с, 3H каждый: OCH<sub>3</sub>), 3.85 (д, J = 7, 1H: H в положении 3), 3.89 (дд, J = 11 и 6.5, 1H: H в положении 7), 4.12 и 4.25 (2 д, J = 8.5, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 20), 4.78 (уш.т, J = 9, 1H: H в положении 13), 4.83 (с, 1H: H в положении 10), 4.98 (уш.д, J = 10, 1H: H в положении 5), 5.53 (д, J = 7.1H, H в положении 2), 7.43 (т, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в мета-положении), 7.56 (т, J = 7.5, 1H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в пара-положении), 8.05 (д, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в орто-положении).

4*д*-Ацетокси-2*д*-бензоилокси-5*б*,20-эпокси-1*а*,7*а*,13*д*-тригидрокси-10*а*-метокси-9-оксо-такс-11-ен (или 10*а*-метокси-10-дезацетокси-баккатин(III)) может быть получен следующим образом:

К раствору 3.62 г 4*д*-ацетокси-2*д*-бензоилокси-5*б*,20-эпокси-1*а*-гидрокси-10*а*-метокси-9-оксо-7*а*,13*д*-бистриэтилсилил-оксид-такс-11-ена в 30 см<sup>3</sup> дихлорметана, находящегося в атмосфере аргона, при температуре около 0°C, медленно добавляют 50 см<sup>3</sup> комплекса фтороводорода с триэтиламином (3HF.Et<sub>3</sub>N). После выдерживания в течение 48 часов при температуре около 20°C, реакционную смесь выливают в суспензию 100 см<sup>3</sup> водного пересыщенного раствора гидрокарбоната натрия, поддерживаемую при температуре около 0°C. После декантации водную фазу повторно экстрагируют три раза по 80 см<sup>3</sup> дихлорметаном, затем два раза по 80 см<sup>3</sup> этилацетатом. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и концентри-

руют досуха при пониженном давлении (0.27 кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают 3.45 г желтого цвета воздушной массы, которую очищают путем хроматографии при атмосферном давлении при использовании 150 г диоксида кремния (0.063-0.2 м), содержащихся в колонке диаметром 3.5 см, элюируя смесью метанола с дихлорметаном в объемном соотношении 5:95 и собирая фракции по 35 см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (0.27 кПа) при 40°C в течение двух часов. Таким образом получают 1.97 г 4*д*-ацетокси-2*д*-бензоилокси-5*б*,20-эпокси-1*а*,7*а*,13*д*-тригидрокси-10*а*-метокси-9-оксо-такс-11-ена в виде твердого вещества белого цвета, характеристики которого следующие:

- <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ; химсдвиги δ в м.д.; константы связывания J в Гц): 1.10 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.19 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.48 (д, J = 8.5, 1H: OH в положении 13), 1.70 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.81 и 2.61 (2 м, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 6), 2.09 (д, J = 5, 1H: OH в положении 7), 2.11 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 2.30 (с, 3H: COCH<sub>3</sub>), 2.32 (д, J = 9, 2H: CH<sub>2</sub> в положении 14), 3.48 (с, 3H: OCH<sub>3</sub>), 3.97 (д, J = 7, 1H: H в положении 3), 4.18 и 4.33 (2 д, J = 8.5, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 20), 4.31 (м, 1H: H в положении 7), 4.93 (м, 1H: H в положении 13), 4.99 (с, 1H: H в положении 10), 5.01 (уш.д., J = 10, 1H: H в положении 5), 5.66 (д, J = 7, 1H: H в положении 2), 7.49 (т, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в мета-положении), 7.63 (т, J = 7.5, 1H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в пара-положении), 8.12 (д, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в орто-положении).

4*д*-Ацетокси-2*д*-бензоилокси-5*б*,20-эпокси-1*а*-гидрокси-10*а*-метокси-9-оксо-7*а*,13*д*-бистриэтилсилил-оксид-такс-11-ен (или 10*а*-метокси-10-дезацетокси-7,13-бистриэтилсилил-баккатин(III)) может быть получен следующим образом:

К раствору 5 г 4*д*-ацетокси-2*д*-бензоилокси-5*б*,20-эпокси-1*а*,10*а*-дигидрокси-9-оксо-7*а*,13*д*-бистриэтилсилил-оксид-такс-11-ена в 25 см<sup>3</sup> иодметана, поддерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около 0°C порциями добавляют 375 мг 50%-ного (по массе) гидрида натрия в вазелиновом масле. Раствор выдерживают при перемешивании в течение 45 минут при температуре около 0°C, затем в течение 5 часов 30 минут при температуре около 20°C. Реакционную смесь снова охлаждают до температуры около 0°C и порциями добавляют 125 мг 50%-ного (по массе) гидрида натрия в вазелиновом масле. После выдерживания в течение 1 часа при 20°C, затем 18 часов при 5°C, реакционную смесь разбавляют с помощью 50 см<sup>3</sup> дихлорметана, выливают в 50 см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида аммония и декантируют. Водную фазу экстрагируют 2 раза по 30 см<sup>3</sup> дихлорметаном, затем органические фазы объединяют, промывают с помощью 10 см<sup>3</sup> дистиллированной воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фильтр из фриттированного стекла и концентрируют досуха при пониженном давлении (0.27 кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают 5.15 г воздушной массы желтого цвета, которую очищают путем хроматографии при атмосферном давлении при использовании 300 г диокси-

да хромия (0.063-0.2 мкм), содержащихся в колонке диаметром 5 см (градиент элюирования: смесь этилацетата с дихлорметаном в объемном соотношении от 0:100 до 10:90), собирая фракции по 30 см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (0.27 кПа) при 40°C в течение двух часов. Таким образом получают 3.62 г 4*α*-ацетокси-2*Δ*-бензонлокси-5*β*,20-эпокси-1*Δ*-гидрокси-10*β*-метокси-9-оксо-7*β*,13*Δ*-бистриэтилсилилокси-такс-11-ена в виде воздушной массы бледно-желтого цвета, характеристики которого следующие:

- <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (600 МГц; дейтерохлороформ; химсдвиги δ в м.д.: константы связывания J в Гц): 0.58 и 0.69 (2 м, 6H каждый: CH<sub>2</sub> этила), 0.97 и 1.04 (2 т, J = 7.5, 9H каждый: CH<sub>3</sub> этила), 1.15 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.18 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.58 (с, 1H: OH в положении 1), 1.68 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.89 и 2.48 (2 м, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 6), 2.04 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 2.15 и 2.23 (2 дд, J = 16 и 9, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 14), 2.29 (с, 3H: COCH<sub>3</sub>), 3.40 (с, 3H: OCH<sub>3</sub>), 3.83 (д, J = 7, 1H: H в положении 3), 4.15 и 4.30 (2 д, J = 8.5, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 20), 4.43 (дд, J = 11 и 7, 1H: H в положении 7), 4.91 (с, 1H: H в положении 10), 4.96 (уш.д., J = 10, 1H: H в положении 5), 5.01 (уш.т, J = 9, 1H: H в положении 13), 5.62 (д, J = 7, 1H: H в положении 2), 7.46 (т, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в мета-положении), 7.60 (т, J = 7.5, 1H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в пара-положении), 8.09 (д, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в орто-положении).

4*α*-Ацетокси-2*Δ*-бензонлокси-5*β*,20-эпокси-1*Δ*,10*β*-дигидрокси-9-оксо-7*β*,13*Δ*-бистриэтилсилилокси-такс-11-ен (или 10-дезацетил-7,13-бистриэтилсил-бакхатин(III)) может быть получен следующим образом:

К раствору 14 г 4*α*-ацетокси-2*Δ*-бензонлокси-5*β*,20-эпокси-1*Δ*,7*β*,10*β*,13*Δ*-тетрагидрокси-9-оксо-такс-11-ена (10-дезацетил-бакхатин(III)) в 50 см<sup>3</sup> безводного пиридина, поддерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около 20°C добавляют 10.8 см<sup>3</sup> триэтилсиллхлорида. После выдерживания в течение 17 часов при температуре около 20°C, реакционную смесь доводят до температуры около 115°C, затем добавляют 10.8 см<sup>3</sup> триэтилсиллхлорида. После выдерживания в течение трех часов 15 минут при температуре около 115°C, реакционную смесь доводят до температуры около 20°C, разбавляют с помощью 30 см<sup>3</sup> этилацетата и 100 см<sup>3</sup> дистиллированной воды. После декантации водную фазу экстрагируют 2 раза по 50 см<sup>3</sup> этилацетатом. Органические фазы объединяют, промывают с помощью 50 см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фильтр из фриттированного стекла, затем концентрируют досуха при пониженном давлении (0.27 кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают 63.1 г коричневого цвета масла, которое очищают путем хроматографии при атмосферном давлении при использовании 800 г диоксида кремния (0.063-0.2 мкм), содержащихся в колонке диаметром 7 см (градиент элюирования: смесь этилацетата с дихлорметаном в объемном соотношении от 0:100 до 5:95), собирая фракции по 60 см<sup>3</sup>. Фракции, содержа-

щие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (0.27 кПа) при 40°C в течение 2 часов. Таким образом получают 9.77 г 4*α*-ацетокси-2*Δ*-бензонлокси-5*β*,20-эпокси-1*Δ*,10*β*-дигидрокси-9-оксо-7*β*,13*Δ*-бистриэтилсилилокси-такс-11-ена в виде воздушной массы кремового цвета, характеристики которого следующие:

- <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ; химсдвиги δ в м.д.: константы связывания J в Гц): 0.55 и 0.68 (2 м, 6H каждый: CH<sub>2</sub> этила), 0.94 и 1.03 (2 т, J = 7.5, 9H каждый: CH<sub>3</sub> этила), 1.08 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.17 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.58 (с, 1H: OH в положении 1), 1.73 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.91 и 2.57 (2 м, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 6), 2.04 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 2.12 и 2.23 (2 дд, J = 16 и 9, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 14), 2.30 (с, 3H: COCH<sub>3</sub>), 3.88 (д, J = 7, 1H: H в положении 3), 4.16 и 4.32 (2 д, J = 8.5, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 20), 4.27 (д, J = 1, 1H: OH в положении 10), 4.40 (дд, J = 11 и 7, 1H: H в положении 7), 4.95 (уш.д., J = 10, 1H: H в положении 5), 4.95 (м, 1H: H в положении 13), 5.16 (д, J = 1, 1H: H в положении 10), 5.60 (д, J = 7, 1H: H в положении 2), 7.46 (т, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в мета-положении), 7.60 (т, J = 7.5, 1H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в пара-положении), 8.09 (д, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в орто-положении).

#### ПРИМЕР 2

340 мг 4*α*-ацетокси-2*Δ*-бензонлокси-5*β*,20-эпокси-1*Δ*-гидрокси-7*β*,10*β*-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13*Δ*-ил-(2R,4S,5R)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1.3-оксазолидин-5-карбоксилата растворяют в 8 см<sup>3</sup> 0.1*н* раствора хлороводорода в этаноле с 1*л* воды. Таким образом полученный раствор переменяют в течение 13 часов при температуре около 20°C, затем в течение 80 часов при 4°C и добавляют 20 см<sup>3</sup> дихлорметана. Органическую фазу отделяют путем декантации и промывают последовательно 3 раза по 5 см<sup>3</sup> водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при 40°C. Получают 300 мг воздушной массы белого цвета, которую очищают путем хроматографии на силикагеле, нанесенном на пластины (гель толщиной 1 мм, пластины 20 x 20 см, элюирование: смесь дихлорметана с метанолом в объемном соотношении 95:5) фракциями по 80 мг (4 пластины). После локализации с помощью УФ-лучей зоны, соответствующей адсорбированному целевому продукту, эту зону соскабливают и собранный диоксид кремния промывают на фильтре из фриттированного стекла 10 раз по 5 см<sup>3</sup> этилацетатом. Фильтраты объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при 40°C. Получают воздушную массу белого цвета, которую снова очищают тем же способом (3 пластины: 20 x 20 x 1 мм; элюирование: смесь дихлорметана с этилацетатом в объемном соотношении 90:10). Таким образом получают 205 мг 4*α*-

ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*,20-эпокси-1*β*-гидрокси-7*β*,10*α*-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13*d*-ил-(2*R*,3*S*)-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-гидрокси-3-фенил-пропионата в виде воздушной массы белого цвета, характеристики которого следующие:

- вращательная способность:  $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$  ( $c = 0.5$ ; метанол);  
 - <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ; химсдвиги  $\delta$  в м.д.; константы связывания  $J$  в Гц): 1.23 (с, 3H: -CH<sub>3</sub>), 1.25 (с, 3H: -CH<sub>3</sub>), 1.39 [с, 9H: -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.70 (с, 1H: -ОН в положении 1), 1.75 (с, 3H: -CH<sub>3</sub>), 1.82 и 2.72 (2 м, 1H каждый: -CH<sub>2</sub> в положении 6), 1.91 (с, 3H: -CH<sub>3</sub>), 2.31 (AB ограниченный, 2H: -CH<sub>2</sub> в положении 14), 2.39 (с, 3H: -COCH<sub>3</sub>), 3.33 и 3.48 (2 с, 3H каждый: -OCH<sub>3</sub>), 3.48 (м, 1H: ОН в положении 2'), 3.85 (д,  $J = 7$ , 1H: -H в положении 3), 3.88 (пл,  $J = 11$  и  $7$ , 1H: -H в положении 7), 4.20 и 4.33 (2 д,  $J = 8.5$ , 1H каждый: -CH<sub>2</sub> в положении 20), 4.65 (м, 1H: -H в положении 2'), 4.83 (с, 1H: -H в положении 10), 5.00 (уш.д,  $J = 10$ , 1H: -H в положении 5), 5.30 (уш.д,  $J = 10$ , 1H: -H в положении 3'), 5.47 (д,  $J = 10$ , 1H: -CONH-), 5.66 (д,  $J = 7$ , 1H: -H в положении 2), 6.24 (уш.т,  $J = 9$ , 1H: -H в положении 13), 7.30-7.50 (м, 5H: -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> в положении 3'), 7.52 [т,  $J = 7.5$ , 2H: -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H в положении 3 и -H в положении 5)], 7.63 [т,  $J = 7.5$ , 2H: -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H в положении 4)], 8.12 [д,  $J = 7.5$ , 2H: -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H в положении 2 и -H в положении 6)].

4*d*-Ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*,20-эпокси-1*β*-гидрокси-7*β*,10*α*-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13*d*-ил-(2*R*,4*S*,5*R*)-3-

трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат может быть получен следующим образом:

К раствору 1 г 4*d*-ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*,20-эпокси-1*β*-гидрокси-7*β*,10*α*-бис(метилтиометокси)-9-оксо-такс-11-ен-13*d*-ил-(2*R*,4*S*,5*R*)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в 100 см<sup>3</sup> безводного этанола, поддерживаемому в атмосфере аргона и при перемешивании, при температуре около 20°C добавляют 100 см<sup>3</sup> суспензии в этаноле активированного никеля Ренея (получают из 80 см<sup>3</sup> примерно 50%-ной водной продажной суспензии путем последовательных промывок, до pH примерно 7, 15 раз по 100 см<sup>3</sup> дистиллированной воды и 5 раз по 100 см<sup>3</sup> этанола). Реакционную среду выдерживают при перемешивании в течение 24-х часов при температуре около 20°C, затем фильтруют через фильтр из фриттированного стекла, который промывают 4 раза по 80 см<sup>3</sup> этанолом, фильтраты объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при 40°C. Получают 710 мг воздушной массы желтого цвета, которую очищают путем хроматографии на 60 г диоксида кремния (0.063-0.2 мм), содержащихся в колонке диаметром 2.5 см (элюирующее средство: смесь дихлорметана с этилацетатом в объеме соотношении 90:10), собирая фракции по 6 см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при 40°C. Таким образом получают 350 мг 4*d*-ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*,20-эпокси-1*β*-гидрокси-7*β*,10*α*-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13*d*-ил-(2*R*,4*S*,5*R*)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазо-

лидин-5-карбоксилата в виде воздушной массы белого цвета.

4*d*-Ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*,20-эпокси-1*β*-гидрокси-7*β*,10*α*-бис(метилтиометокси)-9-оксо-такс-11-ен-13*d*-ил-(2*R*,4*S*,5*R*)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат может быть получен следующим образом:

К раствору 3.1 г 4*d*-ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*,20-эпокси-1*β*,7*β*-10*β*-тригидрокси-9-оксо-такс-11-ен-13*d*-ил-(2*R*,4*S*,5*R*)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в 102 см<sup>3</sup> диметилсульфоксида, поддерживаемому в атмосфере аргона и при перемешивании, при температуре около 20°C добавляют 2.3 см<sup>3</sup> уксусной кислоты и 7.55 см<sup>3</sup> уксусного ангидрида. Реакционную смесь выдерживают при перемешивании в течение 7 дней при температуре около 20°C, затем выливают в смесь 500 см<sup>3</sup> дистиллированной воды с 250 см<sup>3</sup> дихлорметана. После этого добавляют при интенсивном перемешивании 30 см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора карбоната калия до pH около 7. После перемешивания в течение 10 минут, органическую фазу отделяют путем декантации и снова экстрагируют водную фазу 2 раза по 250 см<sup>3</sup> дихлорметаном. Органические фазы объединяют, промывают с помощью 250 см<sup>3</sup> дистиллированной воды, сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при 40°C. Получают 5.2 г масла бледно-желтого цвета, которое очищают путем хроматографии на 200 г диоксида кремния (0.063-0.4 мм), содержащихся в колон-

ке диаметром 3 см (элюирующее средство: смесь дихлорметана с метанолом в объеме соотношении 99:1), собирая фракции по 50 см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при 40°C. Таким образом получают 1.25 г 4*d*-ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*,20-эпокси-1*β*-гидрокси-7*β*,10*α*-бис(метилтиометокси)-9-оксо-такс-11-ен-13*d*-ил-(2*R*,4*S*,5*R*)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в виде воздушной массы белого цвета.

4*d*-Ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*,20-эпокси-1*β*,7*β*,10*α*-тригидрокси-9-оксо-такс-11-ен-13*d*-ил-(2*R*,4*S*,5*R*)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат может быть получен следующим образом:

Раствор 5.1 г 4*d*-ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*,20-эпокси-1*β*-гидрокси-9-оксо-7*β*,10*α*-бис(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)-окси-такс-11-ен-13*d*-ил-(2*R*,4*S*,5*R*)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в смеси 100 см<sup>3</sup> метанола со 100 см<sup>3</sup> уксусной кислоты, при перемешивании и в атмосфере аргона, нагревают до температуры около 60°C, затем добавляют 10 г цинка в порошок. Реакционную смесь после этого перемешивают в течение 15 минут при 60°C, затем охлаждают до температуры около 20°C и фильтруют через фильтр из фриттированного стекла, покрытого целитом. Фриттированное стекло промывают 2 раза по 15 см<sup>3</sup> метанола. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при температуре около 40°C. К остатку добавляют 50 см<sup>3</sup>

этилацетата и 25 см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Органическую фазу отделяют путем декантации и промывают последовательно с помощью 25 см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и 25 см<sup>3</sup> дистиллированной воды, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют через фильтр из фриттированного стекла и концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при 40°C. Таким образом получают 3.1 г 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,7β,10β-тригидрокси-9-оксо-такс-11-ен-13d-ил-(2R,4S,5R)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в виде воздушной массы белого цвета.

4d-Ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-9-оксо-7β,10β-бис(2,2,2-трихлорэтокси)карбонилокси-такс-11-ен-13d-ил-(2R,4S,5R)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат может быть получен в условиях, описанных в международной заявке 94/07878.

### ПРИМЕР 3

К суспензии, содержащей 135 мг 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-10β-этокси-1β,13d-дигидрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ена, 120 мг (2R,4S,5R)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоновой кислоты и 50 мг молекулярного сита 4 Å в поровке в 1 см<sup>3</sup> безводного толуола, последовательно добавляют, при температуре около 20°C, 76 мг диметилгексаметилкарбодиамида, затем 8.5 мг 4-N,N'-диметиламинопиридина. Полученную суспензию перемешивают при температуре около 20°C и в атмосфере аргона в течение 1 часа, затем очищают путем прямого внесения в хроматографическую колонку при атмосферном давлении, заполненную 30 г диоксида кремния (0.063-0.2 мкм) и имеющую диаметр 2.5 см (градиент элюирования: смесь этилацетата с дихлорметаном в объеме соотношении от 2:98 до 10:90), собирая фракции по 10 см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при 40°C в течение двух часов. Таким образом получают 320.6 г твердого вещества белого цвета, которое очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии: 10 препаративных пластин фирмы Мерк, силикагель 60F254, толщина 0.5 мм, нанесение в виде раствора в дихлорметане, элюирование смесью метанола с дихлорметаном в объеме соотношении 3:97. После элюирования зон, соответствующих основным продуктам, смесью метанола с дихлорметаном (в объеме соотношении 15:85), фильтрации через вату, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении (2.7 кПа) при температуре около 40°C, получают 47.7 мг 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-10β-этокси-1β,13d-дигидрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ена в виде твердого вещества кремового цвета и 37 мг 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-10β-этокси-1β-гидрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13d-ил-(2R,4S,5R)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в виде воздушной массы белого цвета, характеристики которого следующие:

- <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (600 МГц; дейтерохлороформ; при температуре 60°C; химсдвиги δ в м.д.: константы связывания J в Гц): 1.09 (с, 9H: C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.19 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.21 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.27 (т, J = 7, 3H: CH<sub>3</sub> этила), 1.43 (с, 1H: OH в положении 1), 1.62 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.68 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.77 и 2.63 (2 м, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 6), 1.86 (с, 3H: COCH<sub>3</sub>), 2.13 и 2.22 (2 дд, J = 16 и 9, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 14), 3.27 (с, 3H: OCH<sub>3</sub>), 3.45 и 3.68 (2 м, 1H каждый: CH<sub>2</sub> этила), 3.76 (д, J = 7, 1H: H в положении 3), 3.81 (с, 3H: ArOCH<sub>3</sub>), 3.85 (дд, J = 11 и 7, 1H: H в положении 7), 4.13 и 4.23 (2 д, J = 8.5, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 20), 4.58 (д, J = 4.5, 1H: H в положении 2'), 4.83 (с, 1H: H в положении 10), 4.90 (уш.д, J = 10, 1H: H в положении 5), 5.46 (д, J = 4.5, 1H: H в положении 3'), 5.60 (д, J = 7, 1H: H в положении 2), 6.13 (уш.т, J = 9, 1H: H в положении 13), 6.38 (с, 1H: H в положении 5'), 6.92 (д, J = 8.5, 2H: ароматические H в орто-положении к OCH<sub>3</sub>), 7.30-7.50 (м, 9H: ароматические H в положении 3' - ароматические H в мета-положении к OCH<sub>3</sub> и H в мета-положении к OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.59 (т, J = 7.5, 1H: OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в пара-положении), 8.03 (д, J = 7.5, 2H: OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в орто-положении).

Раствор 48 мг 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-10β-этокси-1β-гидрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13d-ил-(2R,4S,5R)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в 0.5 см<sup>3</sup> этилацетата и 0.004 см<sup>3</sup> концентрированной 37%-ной соляной кислоты выдерживают при перемешивании и при температуре около 20°C в течение 1.5 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь затем очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии: нанесение сырой реакционной смеси на 5 препаративных пластин фирмы Мерк, силикагель 60F254, толщина 0.5 мм, элюирование смесью метанола с дихлорметаном в объеме соотношении 4:96. После элюирования зоны, соответствующей основному продукту, смесью метанола с дихлорметаном в объеме соотношении 15:85, фильтрации через вату, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении (2.7 кПа) при температуре около 40°C, получают 28.5 мг 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-10β-этокси-1β-гидрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13d-ил-(2R,4S,5R)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-гидрокси-3-фенилпропионата в виде воздушной массы цвета слоновой кости, характеристики которого следующие:

- <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ; химсдвиги δ в м.д.; константы связывания J в Гц): 1.22 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.25 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.32 (т, J = 7, 3H: CH<sub>3</sub> этила), 1.38 (с, 9H: C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.64 (с, 1H: OH в положении 1), 1.73 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.80 и 2.70 (2 м, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 6), 1.88 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 2.30 (м, 2H: CH<sub>2</sub> в положении 14), 2.38 (с, 3H: COCH<sub>3</sub>), 3.31 (с, 3H: OCH<sub>3</sub>), 3.44 (массив, 1H: OH в положении 2'), 3.50 и 3.70 (2 м, 1H каждый: OCH<sub>2</sub> этила), 3.84 (д, J = 7.5, 1H: H в положении 3), 3.87 (дд, J = 11 и 6.5, 1H: H в положении 7), 4.18 и 4.32 (2 д, J = 8.5, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 20), 4.64 (м, 1H: H в

положении 2'), 4.90 (с, 1Н: Н в положении 10), 4.98 (уш.д, J = 10, 1Н: Н в положении 5), 5.28 (уш.д, J = 10, 1Н: Н в положении 3'), 5.42 (д, J = 10, 1Н: СОНН), 5.64 (д, J = 7.5, 1Н: Н в положении 2), 6.22 (уш.т, J = 9, 1Н: Н в положении 13), 7.25-7.45 (м, 5Н: ароматические Н в положении 3'), 7.50 (т, J = 7.5, 2Н: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - Н в мета-положении), 7.62 (т, J = 7.5, 1Н: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - Н в пара-положении), 8.12 (д, J = 7.5, 2Н: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - Н в орто-положении).

4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-10β-этокси-1β,13d-дигидрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ен (или 10β-этокси-7β-метокси-10-дезацетокси-баккатин(III)) может быть получен следующим образом:

К раствору 235 мг 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,7β,13d-тригидрокси-10β-этокси-9-оксо-такс-11-ена в 2.5 см<sup>3</sup> нодметана и 1 см<sup>3</sup> диметилформамида, поддерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около 0°C порциями добавляют 43 мг гидрида натрия в виде 50%-ной (по массе) дисперсии в вазелиновом масле. После выдерживания в течение 30 минут при температуре около 0°C, реакционную смесь разбавляют с помощью 40 см<sup>3</sup> этилацетата, 6 см<sup>3</sup> дистиллированной воды и 8 см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида аммония. После декантации, органическую фазу промывают 3 раза по 8 см<sup>3</sup> дистиллированной водой, затем 8 см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фильтр из фриттированного стекла и концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают 268 мг твердого вещества желтого цвета, которое очищают путем хроматографии при атмосферном давлении на 30 г диоксида кремния (0.063-0.2 м), содержащихся в колонке диаметром 2.5 см (градиент элюирования: смесь этилацетата с дихлорметаном в объемном соотношении от 0:100 до 15:85), собирая фракции по 10 см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (0.27 кПа) при 40°C в течение двух часов. Таким образом получают 380 мг 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-10β-этокси-1β,13d-дигидрокси-7β-метокси-9-оксо-такс-11-ена в виде белого порошка, характеристики которого следующие:

- <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц; дейтерохлороформ с добавкой нескольких капель дейтрированного метанола; химсдвиги δ в м.д.; константы связывания J в Гц): 0.99 (с, 3Н: СН<sub>3</sub>), 1.09 (с, 3Н: СН<sub>3</sub>), 1.22 (т, J = 7, 3Н: СН<sub>3</sub> этила), 1.62 (с, 3Н: СН<sub>3</sub>), 1.68 и 2.66 (2 м, 1Н каждый: СН<sub>2</sub> в положении 6), 2.03 (с, 3Н: СН<sub>3</sub>), 2.13 и 2.22 (2 дд, J = 16 и 9, 1Н каждый: СН<sub>2</sub> в положении 14), 2.23 (с, 3Н: СОСН<sub>3</sub>), 3.23 (с, 3Н: ОСН<sub>3</sub>), 3.40-3.65 (м, 2Н: СН<sub>2</sub> этила), 3.84 (д, J = 7.5, 1Н: Н в положении 3), 3.88 (дд, J = 10 и 6.5, 1Н: Н в положении 7), 4.10 и 4.23 (2 д, J = 8.5, 1Н каждый: СН<sub>2</sub> в положении 20), 4.75 (уш.т, J = 9, 1Н: Н в положении 13), 4.90 (с, 1Н: Н в положении 10), 4.97 (уш.д, J = 10, 1Н: Н в положении 5), 5.51 (д, J = 7.5, 1Н: Н в положении 2), 7.42 (т, J = 7.5, 2Н: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - Н в мета-положении),

7.53 (т, J = 7.5, 1Н: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - Н в пара-положении), 8.03 (д, J = 7.5, 2Н: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - Н в орто-положении).

4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,7β,13d-тригидрокси-10β-этокси-9-оксо-такс-11-ен (или 10β-этокси-10-дезацетокси-баккатин(III)) может быть получен следующим образом:

К раствору 591 мг 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-10β-этокси-9-оксо-7β,13d-бис-триэтилсилилокси-такс-11-ена в 6 см<sup>3</sup> дихлорметана, поддерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около 20°C добавляют 9 см<sup>3</sup> комплекса фтороводорода с триэтиламином (3HF.Et<sub>3</sub>N). После выдерживания в течение 21 часа при температуре около 20°C, реакционную смесь разбавляют с помощью 40 см<sup>3</sup> дихлорметана и выливают в суспензию 40 см<sup>3</sup> пересыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия, поддерживаемую при температуре около 0°C. После разбавления с помощью 10 см<sup>3</sup> дистиллированной воды и декантации, водную фазу повторно экстрагируют 2 раза по 20 см<sup>3</sup> диэтиловым эфиром. Органические фазы объединяют, промывают с помощью 20 см<sup>3</sup> дистиллированной воды, 20 см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают 370 мг воздушной массы бледно-желтого цвета, которую очищают путем хроматографии при атмосферном давлении на 35 г диоксида кремния (0.063-0.2 м), содержащихся в колонке диаметром 2.5 см, элюируя смесью метанола с дихлорметаном в объемном соотношении 2:98 и собирая фракции по 15 см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при 40°C в течение двух часов. Таким образом получают 236.2 мг 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,7β,13d-тригидрокси-10β-этокси-9-оксо-такс-11-ена в виде твердого вещества белого цвета, характеристики которого следующие:

- <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ; химсдвиги δ в м.д.; константы связывания J в Гц): 1.08 (с, 3Н: СН<sub>3</sub>), 1.19 (с, 3Н: СН<sub>3</sub>), 1.29 (т, J = 7.5, 3Н: СН<sub>3</sub> этила), 1.38 (д, J = 9, 1Н: ОН в положении 7), 1.59 (с, 1Н: ОН в положении 1), 1.69 (с, 3Н: СН<sub>3</sub>), 1.82 и 2.62 (2 м, 1Н каждый: СН<sub>2</sub> в положении 6), 2.02 (д, J = 5, 1Н: ОН в положении 13), 2.08 (с, 3Н: СН<sub>3</sub>), 2.30 (с, 3Н: СОСН<sub>3</sub>), 2.32 (д, J = 9, 2Н: СН<sub>2</sub> в положении 14), 3.56 и 3.67 (2 м, 1Н каждый: ОСН<sub>2</sub> этила), 3.98 (д, J = 7, 1Н: Н в положении 3), 4.18 и 4.33 (2 д, J = 8.5, 1Н каждый: СН<sub>2</sub> в положении 20), 4.30 (м, 1Н: Н в положении 7), 4.90 (м, 1Н: Н в положении 13), 4.99 (дд, J = 10 и 1.5, 1Н: Н в положении 5), 5.05 (с, 1Н: Н в положении 10), 5.66 (д, J = 7, 1Н: Н в положении 2), 7.49 (т, J = 7.5, 2Н: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - Н в мета-положении), 7.63 (т, J = 7.5, 1Н: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - Н в пара-положении), 8.12 (д, J = 7.5, 2Н: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - Н в орто-положении).

4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-10β-этокси-9-оксо-7β,13d-бис-триэтилсилилокси-такс-11-ен (или 10β-этокси-10-дезацетокси-7,13-бис-триэтилсилил-бак-



(2R, 3S)-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-гидрокси-3-фенил-пропионат может быть получен следующим образом:

Раствор 84 мг 4*d*-ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*, 20-эпокси-10*β*-(1-пропил)окси-1*β*-гидрокси-7*β*-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13*d*-ил-(2R, 4S, 5R)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в 0.84 см<sup>3</sup> этилацетата и 0.0071 см<sup>3</sup> концентрированной 37%-ной соляной кислоты перемешивают в течение 1 часа при температуре около 20°C и в атмосфере аргона. Реакционную смесь затем очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии: нанесение сырой реакционной смеси на 6 препаративных пластин фирмы Мерк, силикагель 60F254, толщина 0.5 мм, элюирование смесью метанола с ацетонитрилом и дихлорметаном в объемном соотношении 3:7:90. После элюирования зоны, соответствующей основному продукту, смесью метанола с дихлорметаном в объемном соотношении 15:85, фильтрации через вату, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении (2.7 кПа) при температуре около 40°C, получают 27 мг 4*d*-ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*, 20-эпокси-10*β*-(1-пропил)окси-1*β*-гидрокси-7*β*-метокси-9-оксо-такс-11-ен-13*d*-ил-(2R, 3S)-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-гидрокси-3-фенил-пропионата в виде воздушной массы белого цвета, характеристики которого следующие:

- <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ; химсдвиги δ в м.д.; константы связывания J в Гц): 0.99 (т, J = 7, 3H: CH<sub>3</sub> пропила), 1.22 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.25 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.38 (с, 9H: C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.64 (с, 1H: OH в положении 1), 1.69 (м, 2H: центральная CH<sub>2</sub>-группа пропила), 1.73 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.80 и 2.70 (2 м, 1H каждая: CH<sub>2</sub> в положении 6), 1.88 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 2.30 (м, 2H: CH<sub>2</sub> в положении 14), 2.38 (с, 3H: COSCH<sub>3</sub>), 3.31 (с, 3H: OCH<sub>3</sub>), 3.36 и 3.64 (2 м, 1H каждый: OCH<sub>2</sub> пропила), 3.44 (массив, 1H: OH в положении 2'), 3.84 (д, J = 7.5, 1H: H в положении 3), 3.87 (дд, J = 11 и 6.5, 1H: H в положении 7), 4.18 и 4.30 (2 д, J = 8.5, 1H каждая: CH<sub>2</sub> в положении 20), 4.64 (м, 1H: H в положении 2'), 4.89 (с, 1H: H в положении 10), 4.98 (уш.д, J = 10, 1H: H в положении 5); 5.28 (уш.д, J = 10, 1H: H в положении 3'), 5.42 (д, J = 10, 1H: CONH), 5.64 (д, J = 7.5, 1H: H в положении 2), 6.22 (уш.т, J = 9, 1H: H в положении 13), 7.25-7.45 (м, 5H: ароматические H в положении 3'), 7.50 (т, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в мета-положении), 7.61 (т, J = 7.5, 1H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в пара-положении), 8.12 (д, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в орто-положении).

4*d*-Ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*, 20-эпокси-10*β*-(1-пропил)окси-1*β*, 13*d*-дигидрокси-7*β*-метокси-9-оксо-такс-11-ен (или 10*β*-(1-пропил)окси-7*β*-метокси-10-дезацетокси-баккатин(III)) может быть получен следующим образом:

К раствору 165 мг 4*d*-ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*, 20-эпокси-1*β*, 7*β*, 13*d*-тригидрокси-10*β*-(1-пропил)окси-9-оксо-такс-11-ена в 1.7 см<sup>3</sup> диэтилэтанона и 1 см<sup>3</sup> диметилформамида, поддерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около 0°C порциями добавляют 30 мг гидрида натрия в виде 50%-ной (по мас-

се) суспензии в вазелиновом масле. После выдерживания в течение 30 минут при температуре около 0°C, реакционную смесь разбавляют с помощью 40 см<sup>3</sup> этилацетата, 5 см<sup>3</sup> дистиллированной воды и 7 см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида аммония. После декантации, органическую фазу промывают три раза по 7 см<sup>3</sup> дистиллированной водой, затем 7 см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фильтр из фриттированного стекла и концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают 224 мг твердого вещества желтого цвета, которое очищают путем хроматографии при атмосферном давлении на 20 г диоксида кремния (0.063-0.2 мм), содержащихся в колодке диаметром 2.5 см (градиент элюирования: смесь этилацетата с дихлорметаном в объемном соотношении от 0:100 до 15:85), собирая фракции по 10 см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (0.27 кПа) при 40°C в течение двух часов. Таким образом получают 417.5 мг 4*d*-ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*, 20-эпокси-10*β*-(1-пропил)окси-1*β*, 13*d*-дигидрокси-7*β*-метокси-9-оксо-такс-11-ена в виде воздушной массы белого цвета, характеристики которого следующие:

- <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц; дейтерохлороформ; химсдвиги δ в м.д.; константы связывания J в Гц): 0.98 (т, J = 7, 3H: CH<sub>3</sub> пропила), 1.05 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.19 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.60-1.80 (м, 2H: центральная CH<sub>2</sub>-группа пропила), 1.65-1.85 и 2.66 (2 м, 1H каждая: CH<sub>2</sub> в положении 6), 1.72 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 2.10 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 2.05-2.35 (м, 2H: CH<sub>2</sub> в положении 14), 2.28 (с, 3H: COSCH<sub>3</sub>), 3.32 (с, 3H: OCH<sub>3</sub>), 3.45 и 3.65 (2 м, 1H каждая: OCH<sub>2</sub> пропила), 3.92 (д, J = 7.5, 1H: H в положении 3), 3.93 (дд, J = 11 и 6, 1H: H в положении 7), 4.16 и 4.32 (2 д, J = 8.5, 1H каждая: CH<sub>2</sub> в положении 20), 4.90 (м, 1H: H в положении 13), 4.94 (с, 1H: H в положении 10), 5.03 (уш.д, J = 10, 1H: H в положении 5), 5.60 (д, J = 7.5, 1H: H в положении 2), 7.48 (т, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в мета-положении), 7.62 (т, J = 7.5, 1H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в пара-положении), 8.11 (д, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в орто-положении).

4*d*-Ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*, 20-эпокси-1*β*, 7*β*, 13*d*-тригидрокси-10*β*-(1-пропил)окси-9-оксо-такс-11-ен (или 10*β*-(1-пропил)окси-10-дезацетокси-баккатин(III)) может быть получен следующим образом:

К раствору 585 мг 4*d*-ацетокси-2*d*-бензоилокси-5*β*, 20-эпокси-1*β*-гидрокси-10*β*-(1-пропил)окси-9-оксо-7*β*, 13*d*-бис-триэтилсилилокси-такс-11-ена в 6 см<sup>3</sup> дихлорметана, поддерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около 20°C добавляют 8.75 см<sup>3</sup> комплекса фтороводорода с триэтиламином (3HF.Et<sub>3</sub>N). После выдерживания в течение трех часов при температуре около 20°C реакционную смесь разбавляют с помощью 30 см<sup>3</sup> дихлорметана и выливают в суспензию 30 см<sup>3</sup> водного пересыщенного раствора гидрокарбоната натрия, поддерживаемую при температуре около 0°C. После разбавления с помощью 10 см<sup>3</sup> дистиллированной воды и декантации, водную фазу по-



вторно экстрагируют два раза по 20 см<sup>3</sup> диэтиловым эфиром. Органические фазы объединяют, промывают с помощью 20 см<sup>3</sup> дистиллированной воды, 20 см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают 500 мг воздушной массы бледно-желтого цвета, которую очищают путем хроматографии при атмосферном давлении на 40 г диоксида кремния (0.063-0.2 м), содержащихся в колонке диаметром 2.5 см, элюируя смесь метанола с дихлорметаном (в соотношении 2:98 по объему) и собирая фракции по 15 см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при 40°C в течение двух часов. Таким образом получают 373.8 мг 4*а*-ацетокси-2*д*-бензоилокси-5*β*,20-эпокси-1*β*,7*β*,13*д*-тригидрокси-10*β*-(1-пропил)окси-9-оксо-такс-11-ена в виде твердого вещества белого цвета, характеристики которого следующие:

- <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (300 МГц; дейтерохлороформ; химсдвиги δ в м.д.; константы связывания J в Гц): 0.95 (т, J = 7, 3H: CH<sub>3</sub> пропила), 1.06 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.22 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.45 (д, J = 7.5, 1H: OH в положении 7), 1.60-1.80 (м, 2H: центральная CH<sub>2</sub>-группа пропила), 1.67 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.83 и 2.62 (2 м, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 6), 2.05 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 2.05 (м, 1H: OH в положении 13), 2.27 (AB ограниченный, 2H: CH<sub>2</sub> в положении 14), 2.28 (с, 3H: COCH<sub>3</sub>), 3.40 и 3.57 (2 м, 1H каждый: ОСН<sub>2</sub> пропила), 3.97 (д, J = 7.5, 1H: H в положении 3), 4.15 и 4.30 (2 д, J = 8.5, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 20), 4.28 (м, 1H: H в положении 7), 4.90 (м, 1H: H в положении 13), 4.98 (уш.д, J = 10, 1H: H в положении 5), 5.03 (с, 1H: H в положении 10), 5.65 (д, J = 7.5, 1H: H в положении 2), 7.50 (т, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в мета-положении), 7.60 (т, J = 7.5, 1H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в пара-положении), 8.00 (д, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в орто-положении).

4*д*-Ацетокси-2*д*-бензоилокси-5*β*,20-эпокси-1*β*-гидрокси-10*β*-(1-пропил)окси-9-оксо-7*β*,13*д*-бис-триэтилсилилокси-такс-11-ен (или 10*β*-(1-пропил)окси-10-дезацетокси-7,13-бис-триэтилсилил-бакхатин (III)) может быть получен следующим образом:

К раствору 1 г 4*д*-ацетокси-2*д*-бензоилокси-5*β*,20-эпокси-1*β*,10*β*-дигидрокси-9-оксо-7*β*,13*д*-бис-триэтилсилилокси-такс-11-ена в 3 см<sup>3</sup> нодэтана и 4 см<sup>3</sup> диметилформамида, подерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около 20°C порциями добавляют 93 мг гидроксида натрия в виде 50%-ной (по массе) суспензии в вазелиновом масле. Раствор перемешивают в течение девятнадцати часов при температуре около 20°C, затем порциями добавляют 93 мг гидроксида натрия в виде 50%-ной (по массе) суспензии в вазелиновом масле. После выдерживания в течение трех часов при температуре около 20°C реакционную смесь разбавляют с помощью 100 см<sup>3</sup> этилацетата, 10 см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида аммония. Декантированную органическую фазу промывают 6 раз по 10 см<sup>3</sup> дистиллированной водой, затем 10 см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида

натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фильтр из фриттированного стекла и концентрируют фильтрат досуха при пониженном давлении (2.7 кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают 1.32 г воздушной массы бледно-желтого цвета, которую очищают путем хроматографии при атмосферном давлении на 150 г диоксида кремния (0.063-0.2 м), содержащихся в колонке диаметром 3.5 см, элюируя смесь этилацетата с дихлорметаном (в объемном соотношении 2:98, затем 5:95) и собирая фракции по 15 см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевые продукты, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (0.27 кПа) при 40°C в течение двух часов. Таким образом получают 376.3 мг 4*д*-ацетокси-2*д*-бензоилокси-5*β*,20-эпокси-1*β*,10*β*-дигидрокси-9-оксо-7*β*,13*д*-бис-триэтилсилилокси-такс-11-ена в виде воздушной массы бледно-желтого цвета и 395.3 мг 4*д*-ацетокси-2*д*-бензоилокси-5*β*,20-эпокси-1*β*-гидрокси-10*β*-(1-пропил)окси-9-оксо-7*β*,13*д*-бис-триэтилсилилокси-такс-11-ена в виде воздушной массы бледно-желтого цвета, характеристики которого следующие:

- <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (400 МГц; дейтерохлороформ; химсдвиги δ в м.д.; константы связывания J в Гц): 0.57 и 0.70 (2 м, 6H каждый: CH<sub>2</sub> этила), 0.94 и 1.03 (2 т, J = 7.5, 9H каждый: CH<sub>3</sub> этила), 0.94 (т, J = 7.5, 3H: CH<sub>3</sub> пропила), 1.14 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.21 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.67 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 1.69 (м, 2H: центральная CH<sub>2</sub>-группа пропила), 1.88 и 2.48 (2 м, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 6), 2.03 (с, 3H: CH<sub>3</sub>), 2.13 и 2.23 (2 д, J = 16 и 9, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 14), 2.30 (с, 3H: COCH<sub>3</sub>), 3.40 (м, 2H: ОСН<sub>2</sub> пропила), 3.84 (д, J = 7.5, 1H: H в положении 3), 4.16 и 4.30 (2 д, J = 8.5, 1H каждый: CH<sub>2</sub> в положении 20), 4.44 (д, J = 11 и 6.5, 1H: H в положении 7), 4.96 (уш.д, J = 10, 1H: H в положении 5), 4.97 (с, 1H: H в положении 10), 4.99 (уш.т, J = 9, 1H: H в положении 13), 5.62 (д, J = 7.5, 1H: H в положении 2), 7.48 (т, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в мета-положении), 7.60 (т, J = 7.5, 1H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в пара-положении), 8.10 (д, J = 7.5, 2H: ОСОС<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - H в орто-положении).

Новые продукты общей формулы (I), в которой Z означает радикал общей формулы (II), проявляют значительную ингибирующую активность в отношении аномальной пролиферации клеток и обладают терапевтическими свойствами, позволяющими лечить заболевания с патологическими состояниями, связанными с нарушением пролиферации клеток. К патологическим состояниям относится аномальная пролиферация злокачественных или незлокачественных клеток различных тканей и/или органов, включающих, но не ограничивающихся ими, мышечные, костные или соединительные ткани, кожу, головной мозг, легкие, половые органы, лимфатические и почечные системы, клетки грудных желез или клетки крови, печень, пищеварительный аппарат, поджелудочную железу и щитовидные железы. К этим патологическим состояниям также относится псориаз, твердые опухоли, раковые заболевания яичников, женской груди, простаты, ободочной кишки, желудка, почек или тестикул, саркому Капоши, холаангиокарциному, хориокарциному, нейробластому, опухоль Вилмса, болезнь Ходжкина, меланому, множественные меланомы, хронические лимфоцитарные лейкозы, острые или хронические грану-

лоцитарные лимфомы. Новые соединения согласно изобретению особенно пригодны для лечения рака яичника. Соединения согласно изобретению также можно использовать для предупреждения или замедления появления или повторного появления патологических состояний или для лечения этих патологических состояний.

Соединения согласно изобретению можно вводить пациенту в различных формах, годных для выбранного пути введения, которым предпочтительно является парентеральный путь введения. Введение парентеральным путем включает внутривенное, интраперитонеальное, внутримышечное или подкожное введение. Наиболее предпочтительным является интраперитонеальное или внутривенное введение.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат по крайней мере один продукт общей формулы (I) в эффективном количестве, пригодном для использования в терапии человека или животного. Композиции можно получать обычными способами, используя одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, основ или эксципиентов.

Пригодными основами являются разбавители, стерильные водные среды и различные нетоксичные растворители. Предпочтительно, композиции находятся в форме водных суспензий или растворов, растворов для инъекций, которые могут содержать эмульгаторы, красители, консерванты или стабилизаторы. Однако, композиции также могут находиться в форме таблеток, пилюль, порошков или гранул, вводимых перорально.

Выбор добавок или эксципиентов можно определять в зависимости от растворимости и химических свойств продукта, конкретного способа введения и от сложившейся в фармацевтике практики.

Для парентерального введения используют стерильные водные или неводные растворы или суспензии. Для получения неводных растворов или суспензий можно использовать природные растительные масла, такие, как оливковое масло, кунжутное масло или парафиновое масло, или сложные органические эфиры для инъекций, такие, как этилолеат. Стерильные водные растворы могут быть образованы водным раствором фармацевтически приемлемой соли. Водные растворы пригодны для внутривенного введения, если в них установлено необходимое pH-значение и обеспечена изотоничность, например, за счет достаточного количества хлорида натрия или глюкозы. Стерилизацию можно осуществлять путем нагревания или любым другим способом, который не ухудшает свойств композиции.

Само собой разумеется, что все продукты, входящие в композицию согласно изобретению, должны быть чистыми и нетоксичными в используемых количествах.

Композиции могут содержать по крайней мере 0.01% терапевтически активного продукта. Количество активного продукта в композиции является таким, чтобы можно было прописывать нужную дозировку. Предпочтительно, композиции получают таким образом, чтобы разовая доза содержала около 0.01-1000 мг ак-

тивного продукта для введения парентеральным путем.

Терапевтическое лечение можно осуществлять одновременно с другим терапевтическим лечением, включающим лечение с помощью противоопухолевых лекарственных средств, моноклональных антител, иммунологическую терапию или рентгенотерапию или лечение с помощью модификаторов биологических ответов. Модификаторы ответов включают, не исчерпывающим образом, лимфокины и цитокины, такие, как интерлейкины, интерфероны ( $\alpha$ ,  $\beta$  или  $\delta$ ) и фактор некроза опухоли. Другие химиотерапевтические агенты, пригодные для лечения нарушений, связанных с ненормальной пролиферацией клеток, включают, не исчерпывающим образом, алкилирующие агенты, такие, как горчичные газы, например, мехлоретамин, циклофосфамид, мелфалак и хлорамбуцил; алкилсульфонаты, например, бисульфат; нитрозомочевины, например, кармустин, ломустин, семустин и стрептозоцин; триазины, например, дакарбазин; антимиетаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты, например, метотрексат; аналоги пиримидина, такие как флуороурацил и цитарабин; аналоги пуринов, такие как меркаптопури и тиогуанин; природные продукты, такие, как алкалоиды vinca, например, винбластин, винкристин и винорелбин; эпиподофиллотоксины, такие как этопосид и теинпосид; антибиотики, такие как дактиномицин, даунорубин, доксорубин, блеомицин, пликсамин и митомицин; ферменты, как L-аспарагиноза; различные агенты, такие как координационные комплексы платины, такие как цисплатин; замещенные мочевины, такие как гидроксимочевина; производные метилгидразина, такие как прокарбазин; адренкортикоидные супрессоры, такие, как митотан и аминоглютетимид; гормоны и антагонисты, такие, как адренкортикостероиды, например, преднизолон; прогестины, такие как гидроксипрогестеронкапроат, метоксипрогестеронацетат и мегестролацетат; эстрогены, такие как диэтилstilбестрол и этинилэстрадиол; антиэстрогены, такие как тамоксифен; андрогены, такие как тестостеронпропионат и флуоксиместерон.

Дозы, используемые для введения активного начала согласно изобретению, являются такими, которые позволяют проводить профилактическое лечение или получать максимум терапевтического ответа. Дозы изменяются в зависимости от формы введения препарата, от конкретного выбранного соединения и от особенностей, присущих излечиваемому больному. Обычно дозы являются такими, которые терапевтически эффективны для лечения нарушений, вызванных ненормальной пролиферацией клеток. Продукты согласно изобретению можно также вводить настолько часто, насколько это необходимо для достижения желаемого терапевтического эффекта. У некоторых больных ответ на относительно сильные или слабые дозы возникает быстро, тогда затем достаточно вводить низкие поддерживающие дозы или вообще отменить лекарство. Обычно низкие дозы используют в начале лечения и, если необходимо, вводят все более и более сильные дозы до достижения оптимального эффекта. Другим больным может оказаться необходимым введение поддерживающих доз 1-8 раз в день, предпочтительно 1-4 раза, в зависимости от физиологических особенностей данного больного. Для некоторых больных может оказаться достаточным только 1-2 разовое

зведение в день.

Для человека дозы обычно составляют 0.01-200 мг/кг. При интраперитонеальном введении дозы обычно составляют 0.1-100 мг/кг, предпочтительно, 0.5-50 мг/кг и более предпочтительно 1-10 мг/кг. При внутривенном введении дозы обычно составляют 0.1-50 мг/кг, предпочтительно 0.1-5 мг/кг и более конкретно 1-2 мг/кг. Разумеется, когда выбирают наиболее подходящую дозу, то учитывают путь введения, массу больного, общее состояние его здоровья, его возраст и все факторы, которые могут влиять на эффективность лечения.

Следующий пример иллюстрирует композицию согласно изобретению.

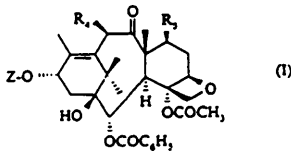
#### Пример

40 мг полученного в примере 1 соединения растворяют в 1 см<sup>3</sup> Emulphor EL 620 и 1 см<sup>3</sup> этанола, затем раствор разбавляют путем добавления 18 см<sup>3</sup> физиологической сыворотки.

Композицию вводят методом перфузии в течение 1 часа с физиологическим раствором.

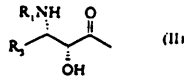
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Таксонды общей формулы (I):



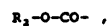
в которой:

Z означает атом водорода или радикал общей формулы (II):



в которой:

R<sub>1</sub> означает безводный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими атомами или радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из атомов галогена и алкильных радикалов с 1-4 атомами углерода, алкоксильных радикалов с 1-4 атомами углерода или трифторметила, теноильный или фурильный радикал или радикал



в котором R<sub>2</sub> означает:

- алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, алкенильный радикал с 2-8 атомами углерода, алкинильный радикал с 3-8 атомами углерода, циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода, циклоалкенильный радикал с

4-6 атомами углерода, бициклоалкильный радикал с 7-10 атомами углерода, причем эти радикалы могут быть замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из атомов галогена и гидроксильного радикала, алкоксильного радикала с 1-4 атомами углерода, диалкиламино-радикала, каждая алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, пиперидино-, морфолино-, пиперазин-1-ил-радикала (возможно, замещенного в положении 4 алкильным радикалом с 1-4 атомами углерода или фенилалкильным радикалом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода), циклоалкильного радикала с 3-6 атомами углерода, циклоалкенильного радикала с 4-6 атомами углерода, фенильного радикала (возможно, замещенного одним или несколькими атомами или радикалами, выбираемыми из атомов галогена и алкильных радикалов с 1-4 атомами углерода или алкоксильных радикалов с 1-4 атомами углерода), циано-радикала, карбоксильного радикала или алкоксикарбонильного радикала, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода;

фенильный или α- или β-нафтильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими атомами или радикалами, выбираемыми среди атомов галогена и алкильных радикалов с 1-4 атомами углерода или алкоксильных радикалов с 1-4 атомами углерода, или ароматический гетероциклический пятичленный радикал, выбираемый предпочтительно среди фурильного и тиенильного радикалов;

- или насыщенный гетероциклический радикал с 4-6 атомами углерода, возможно, замещенный одним или несколькими алкильными радикалами с 1-4 атомами углерода;

R<sub>2</sub> означает линейный или разветвленный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, линейный или разветвленный алкенильный радикал с 2-8 атомами углерода, линейный или разветвленный алкинильный радикал с 2-8 атомами углерода, циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода, фенильный или α- или β-нафтильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими атомами или радикалами, выбираемыми из атомов галогена и алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, аралкильных, алкоксильных, алкилтио-, арилокси-, арилтио-, гидроксильного, гидроксипалкильного, меркапто-, формильного, ацильного, ациламино-, аромламино-, алкоксикарбонилламино-, амино-, алкиламино-, диалкиламино-, карбоксильного, алкоксикарбонильного, карбамоильного, алкилкарбамоильного, диалкилкарбамоильного, циано-, нитро-, и трифторметильного радикалов; или ароматический пятичленный гетероциклический радикал, содержащий один или несколько гетероатомов, одинаковых или разных, выбираемых среди атомов азота, кислорода или серы, и, возможно, замещенный одним или несколькими заместителями, одинаковыми или разными, выбираемыми среди атомов га-

логена и алкильных, алкоксильных, арильных, арилоксильных, аминно-, алкиламино-, диалкиламино-, ациламино-, алкоксикарбониламино-, ацильного, арилкарбонильного, циано-, карбоксильного, карбамоильного, алкилкарбамоильного, диалкилкарбамоильного или алкоксикарбонильного радикалов, при условии, что, в заместителях фенильного,  $\alpha$ - или  $\beta$ -нафтильного и ароматических гетероциклических радикалов, алкильные радикалы и алкильные части других радикалов содержат 1-4 атома углерода, и что алкенильные и алкинильные радикалы содержат 2-8 атомов углерода, и что арильные радикалы представляют собой фенильные или  $\alpha$ - или  $\beta$ -нафтильные радикалы;

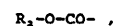
$R_4$  означает алкоксильный радикал с 1-6 атомами углерода в линейной или разветвленной цепи, алкенилокси-радикал с 3-6 атомами углерода в линейной или разветвленной цепи, алкинилокси-радикал с 3-6 атомами углерода в линейной или разветвленной цепи, циклоалкилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, циклоалкенилокси-радикал с 4-6 атомами углерода, причем эти радикалы, возможно, замещены одним или несколькими атомами галогена или алкоксильным радикалом с 1-4 атомами углерода, алкилтио-радикалом с 1-4 атомами углерода или карбоксильным радикалом, алкилоксикарбонильным радикалом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, циано-радикалом, карбамоильным радикалом, N-алкилкарбамоильным радикалом или N,N-диалкилкарбамоильным радикалом, каждая алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода или вместе с атомом азота, с которым она связана, образует насыщенный гетероциклический пяти- или шестичленный радикал, возможно, содержащий второй гетероатом, выбираемый среди атомов кислорода, серы или азота, возможно, замещенный алкильным радикалом с 1-4 атомами углерода или фенильным радикалом или фенилалкильным радикалом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода;

$R_5$  означает алкоксильный радикал с 1-6 атомами углерода в линейной или разветвленной цепи (возможно, замещенный алкокси-радикалом с 1-4 атомами углерода), алкенилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, алкинилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, циклоалкилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, циклоалкенилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, причем эти радикалы, возможно, замещены одним или несколькими атомами галогена или алкоксильным радикалом с 1-4 атомами углерода, алкилтио-радикалом с 2-4 атомами углерода или карбоксильным радикалом, алкилоксикарбонильным радикалом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, циано-радикалом, карбамоильным радикалом, N-алкилкарбамоильным или N,N-диалкилкарбамоильным радикалом, каждая алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода или вместе с атомом азота, с которым она связана, образует насыщенный гетероциклический пяти- или шестичленный радикал, возможно, содержащий второй гетероатом, выбираемый среди атомов кислорода, серы или азота, возможно, замещенный алкильным радикалом с 1-4 атомами углерода или фенильным радикалом или фенилалкильным ради-

калом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода.

2. Таксонды по п.1, от л и ч а ю щ и е с я тем, что Z означает атом водорода или радикал общей формулы (II), в которой:

$R_1$  означает бензоильный радикал или радикал



в котором

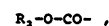
$R_2$  означает трет.-бутильный радикал; и

$R_3$  означает алкильный радикал с 1-6 атомами углерода, алкенильный радикал с 2-6 атомами углерода, циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода, фенильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими атомами или радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми среди атомов галогена и алкильных, алкоксильных, диалкиламино-, ациламино-, алкоксикарбониламино- или трифторметильного радикалов; или фур-2-ильный или фур-3-ильный радикал, тиен-2-ильный или тиен-3-ильный радикал или тиазол-2-, -4- или -5-ильный радикал; и

$R_4$  и  $R_5$ , одинаковые или разные, каждый, означают линейный или разветвленный алкилоксильный радикал с 1-6 атомами углерода.

3. Таксонды по п.1, от л и ч а ю щ и е с я тем, что Z означает атом водорода или радикал общей формулы (II), в которой:

$R_1$  означает бензоильный радикал или радикал



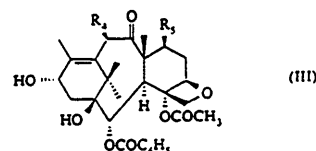
в котором

$R_2$  означает трет.-бутильный радикал, и

$R_3$  означает изобутильный, изобутильный, бутенильный, циклогексильный, фенильный, фур-2-ильный, фур-3-ильный, тиен-2-ильный, тиен-3-ильный, тиазол-2-ильный, тиазол-4-ильный или тиазол-5-ильный радикал;

$R_4$  и  $R_5$ , одинаковые или разные, означают, каждый, метокси-, этокси- или пропокси-радикал.

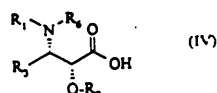
4. Способ получения таксондов, описанных в любом из пп. 1, 2 или 3, где Z означает радикал общей формулы (II), от л и ч а ю щ и й с я тем, что этерифицируют соединение общей формулы (III):



в которой  $R_4$  и  $R_5$  имеют значения, указанные в любом из пп.

1, 2 или 3,

с помощью кислоты общей формулы (IV):



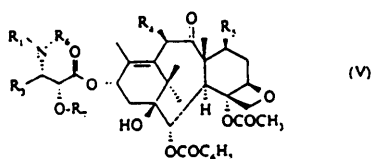
в которой  $R_1$  и  $R_3$  имеют вышеуказанное значение, и или

$R_6$  означает атом водорода, а

$R_7$  означает защитную для гидроксильной функции группу, и или

$R_6$  и  $R_7$  вместе образуют насыщенный пяти- или шестичленный гетероцикл, или

с помощью производного этой кислоты для получения сложного эфира общей формулы (V):



в которой  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_7$  имеют вышеуказанное значение,

защитные группы которого, обозначаемые как  $R_7$  и/или  $R_6$  и  $R_7$ , заменяют атомами водорода.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что этерификацию осуществляют с помощью кислоты общей формулы (IV) в присутствии агента конденсации и активирующего агента в органическом растворителе при температуре от  $-10^\circ\text{C}$  до  $90^\circ\text{C}$ .

6. Способ по п.4, отличающийся тем, что этерификацию осуществляют с помощью кислоты общей формулы (IV) в форме симметричного ангидрида, работая в присутствии активирующего агента в органическом растворителе и при температуре от  $0^\circ\text{C}$  до  $90^\circ\text{C}$ .

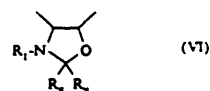
7. Способ по п.4, отличающийся тем, что этерификацию осуществляют, используя кислоту общей формулы (IV) в форме галогенангидрида или в форме смешанного ангидрида с алифатической или ароматической кислотой, возможно, получаемого *in situ*, в присутствии основания, работая в органическом растворителе при температуре от  $0^\circ\text{C}$  до  $80^\circ\text{C}$ .

8. Способ по п.4, отличающийся тем, что защитные группы  $R_7$  и/или  $R_6$  и  $R_7$  заменяют атомами водорода, в зависимости от их природы, следующим образом:

1) когда  $R_6$  означает атом водорода, а  $R_7$  означает защитную для гидроксильной функции группу, защитные группы заменяют атомами водорода с помощью неорганической или органической кислоты, используемой индивидуально или в смеси, ра-

ботая в органическом растворителе, выбираемом среди спиртов, простых эфиров, сложных эфиров, алифатических углеводородов, галогенированных алифатических углеводородов, ароматических углеводородов или нитрилов, при температуре от  $-10^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$ , или с помощью источника фторид-ионов, такого как комплекс фтороводородной кислоты с триэтиламином, или путем каталитического гидрирования;

2) когда  $R_6$  и  $R_7$  вместе образуют насыщенный пяти- или шестичленный гетероцикл общей формулы (VI):



в которой:  $R_1$  имеет вышеуказанное значение;

$R_2$  и  $R_3$ , одинаковые или разные, означают атом водорода или алкильный радикал с 1-4 атомами углерода, или аралкильный радикал, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, а арильная часть предпочтительно означает фенильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими алкоксильными радикалами с 1-4 атомами углерода, или аралкильный радикал, предпочтительно означающий фенильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими алкоксильными радикалами с 1-4 атомами углерода, или

$R_2$  означает алкоксильный радикал с 1-4 атомами углерода или тригалогенметильный радикал, такой как трихлорметильный радикал, или фенильный радикал, замещенный тригалогенметильным радикалом, таким, как трихлорметильный радикал; и

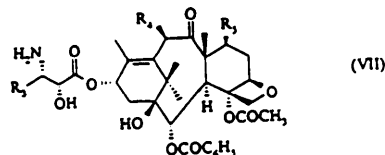
$R_3$  означает атом водорода; или

$R_2$  и  $R_3$  вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют 4-7-членный цикл,

защитную группу, образуемую  $R_6$  и  $R_7$ , заменяют атомами водорода, работая, в зависимости от значений  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$ , следующим образом:

а) когда  $R_1$  означает трет.-бутоксикарбонильный радикал,  $R_2$  и  $R_3$ , одинаковые или разные, означают алкильный радикал или аралкильный радикал или арильный радикал, или  $R_2$  означает тригалогенметильный радикал или фенильный радикал, замещенный тригалогенметильным радикалом, и  $R_3$  означает атом водорода, или  $R_2$  и  $R_3$  вместе образуют 4-7-членный цикл,

сложный эфир общей формулы (V) обрабатывают неорганической или органической кислотой, возможно, в органическом растворителе, таком как спирт, для получения соединения общей формулы (VII):



в которой  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  имеют вышеуказанное значение,

который ацилируют с помощью бензоилхлорида, в котором фенольное ядро, возможно, замещено, теноилхлорида, фурилхлорида или соединения общей формулы (VIII):



в которой  $R_2$  имеет вышеуказанное значение, а

X означает атом галогена или остаток  $-O-R_2$  или  $-O-CO-O-R_2$ ,

для получения соединения общей формулы (I), в которой Z означает радикал общей формулы (II);

б) когда  $R_1$  означает, возможно, замещенный бензоильный радикал, теноильный радикал или фурилный радикал или радикал

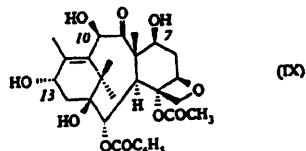


в котором  $R_2$  имеет вышеуказанное значение;

$R_3$  означает атом водорода или алкоксильный радикал с 1-4 атомами углерода или фенильный радикал, замещенный одним или несколькими алкоксильными радикалами с 1-4 атомами углерода; и  $R_9$  означает атом водорода,

защитную группу, образуемую  $R_6$  и  $R_7$ , заменяют атомами водорода в присутствии неорганической или органической кислоты, используемой индивидуально или в смеси, в стехиометрическом или каталитическом количестве, работая в органическом растворителе, выбираемом среди спиртов, простых эфиров, сложных эфиров, алифатических углеводородов, галогенированных алифатических углеводородов и ароматических углеводородов, при температуре от  $-10^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$ , предпочтительно при  $15-30^\circ\text{C}$ .

9. Способ получения таксонидов по любому из пп. 1, 2 или 3, в которых Z означает атом водорода,  $R_4$  и  $R_5$  имеют указанное в любом из пп. 1, 2 или 3 значение, отличающийся тем, что 10-дезацетил-баккатиин III формулы (IX):



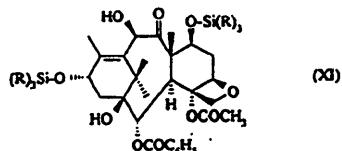
обрабатывают силилгалогенидом общей формулы:



в которой

значения радикала R, одинаковые или разные, означают алкильный радикал с 1-6 атомами углерода, возможно, замещенный фенильным радикалом, циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода или фенильный радикал,

с получением соединения общей формулы (XI):



в которой R имеет вышеуказанное значение,

которое обрабатывают соединением общей формулы (XII):

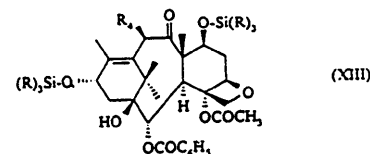


в которой

$R'_4$  означает радикал такой, что  $R'_4-O$  идентичен радикалу  $R_4$ , имеющему указанное в любом из пп. 1, 2 или 3 значение, и

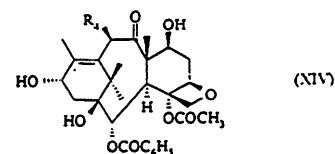
$X_1$  означает атом галогена или остаток реакционноспособного сложного эфира,

с получением соединения общей формулы (XIII):



в которой R и  $R_4$  имеют вышеуказанное значение,

в котором силилированные защитные группы заменяют атомами водорода с получением соединения общей формулы (XIV):



в которой  $R_4$  имеет вышеуказанное значение,

которое селективно этерифицируют в положении 7 путем обработки соединением общей формулы (XV):



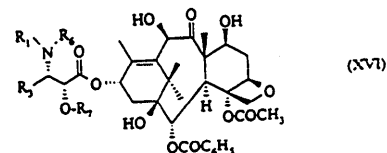
в которой

$R'_5$  означает радикал такой, что  $R'_5-O$  идентичен радикалу  $R_5$ , имеющему указанное в любом из пп. 1, 2 или 3 значение, и

$X_2$  означает остаток реакционноспособного сложного эфира или атом галогена,

с получением соединения общей формулы (I), в которой Z означает атом водорода.

10. Способ получения таксонидов по любому из пп. 1, 2 или 3, в котором Z означает радикал общей формулы (II),  $R_4$  и  $R_5$  имеют указанное в любом из пп. 1, 2 или 3 значение, отличающийся тем, что продукт общей формулы (XVI):



в которой  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  и  $R_7$  имеют указанное в любом из пп. 1, 2, 3 или 4 значение,

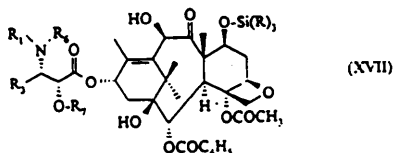
обрабатывают с помощью соединения общей формулы (X):



в которой

значения радикала R, одинаковые или разные, означают алкильный радикал с 1-6 атомами углерода, возможно, замещенный фенольным радикалом, или циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода или фенольный радикал,

с получением соединения общей формулы (XVII):



в которой R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> имеют вышеуказанное значение, которое переводят в функциональные производные по положению 10 с помощью соединения общей формулы (XII):

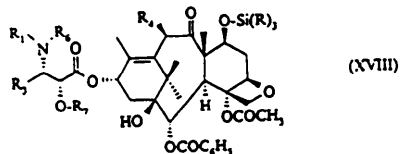


в которой

R'<sub>4</sub> означает радикал такой, что R'<sub>4</sub>-O идентичен R<sub>4</sub>, который имеет указанное в любом из пп. 1, 2 или 3 значение, и

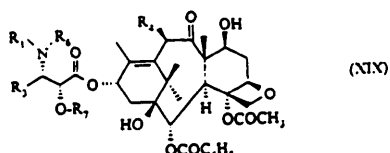
X<sub>1</sub> означает атом галогена или остаток реакционноспособного сложного эфира,

с получением соединения общей формулы (XVIII):



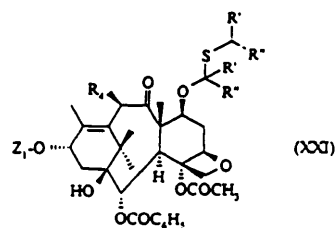
в которой R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> имеют вышеуказанное значение,

силилированную защитную группу которого заменяют атомом водорода для получения продукта общей формулы (XIX):



который, после взаимодействия с соединением общей формулы (XV), приводит к соединению общей формулы (V), защитные группы которого заменяют атомами водорода для получения продукта общей формулы (I), в которой Z означает радикал общей формулы (II).

11. Способ получения таксондов по любому из пп. 1, 2 или 3, отличающийся тем, что активированный никель Ренел в присутствии алифатического спирта с 1-3 атомами углерода или простого эфира вводит во взаимодействие с соединением общей формулы (XXI):

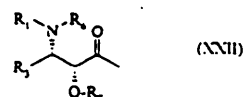


в которой R<sub>4</sub> имеет указанное в любом из пп. 1, 2 или 3 значение,

R' и R'', одинаковые или разные, означают атом водорода или алкильный радикал с 1-6 атомами углерода, алкенильный радикал с 2-6 атомами углерода, алкинильный радикал с 2-6 атомами углерода, циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода или циклоалкенильный радикал с 3-6 атомами углерода, возможно, замещенный; или

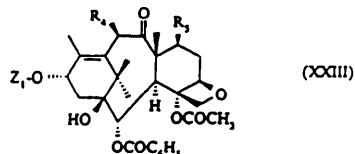
R' и R'' вместе с атомом углерода, в которых они связаны, образуют циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода или циклоалкенильный радикал с 4-6 атомами углерода, и

Z<sub>1</sub> означает атом водорода или радикал общей формулы (XXII):



в которой R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub> имеют указанное в любом из пп. 1-3 значение, и R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> имеют указанное в п.4 значение,

с получением соединения общей формулы (XXIII):



в котором, когда Z<sub>1</sub> означает радикал общей формулы (XXII), заменяют защитные группы, обозначаемые как R<sub>6</sub> и/или R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub>, на атомы водорода в условиях по п.8.

12. Способ получения по п.11, отличающийся тем, что работает при температуре от -10°C до 60°C.

13. 4 $\beta$ -Ацетокси-2 $\alpha$ -бензоилокси-5 $\beta$ ,20-эпокси-1 $\beta$ -гидрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -ил-(2R,3S)-3-трет.-бутоксикарбонилламино-2-гидрокси-3-фенил-пропионат.

14. 4 $\alpha$ -Ацетокси-2 $\alpha$ -бензоилокси-1 $\beta$ -гидрокси-5 $\beta$ ,20-эпокси-7 $\beta$ -метокси-10 $\beta$ -этокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -ил-(2R,3S)-3-трет.-бутоксикарбонилламино-2-гидрокси-3-фенил-пропионат.

15. 4 $\alpha$ -Ацетокси-2 $\alpha$ -бензоилокси-1 $\beta$ -гидрокси-5 $\beta$ ,20-эпокси-7 $\beta$ -метокси-10 $\beta$ -(1-пропил)окси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -ил-(2R,3S)-3-трет.-бутоксикарбонилламино-2-гидрокси-3-фенил-пропионат.

16. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит по крайней мере одно соединение по любому из пп. 1, 2 или 3, в котором Z означает радикал общей формулы (II), в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями или добавками и, возможно, с одним или несколькими совместимыми и фармакологически активными соединениями.

17. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит по крайней мере одно соединение по п.13 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями или добавками и, возможно, с одним или несколькими совместимыми и фармакологически активными соединениями.

18. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит по крайней мере одно соединение по п.14 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями или добавками и, возможно, с одним или несколькими совместимыми и фармакологически активными соединениями.

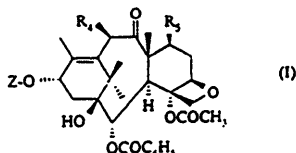
19. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит по крайней мере одно соединение по п.15 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями или добавками и, возможно, с одним

**или несколькими совместимыми и фа**

**соединениями.**

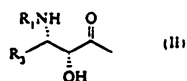
ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Таксоиды общей формулы (I):



в которой:

Z означает атом водорода или радикал общей формулы (II):



в которой:

R<sub>1</sub> означает бензоильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими атомами или радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми из атомов галогена и алкильных радикалов с 1-4 атомами углерода, алкоксильных радикалов с 1-4 атомами углерода или трифторметила, теноильный или фурилльный радикал или радикал



в котором R<sub>2</sub> означает:

- алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, алкенильный радикал с 2-8 атомами углерода, алкинильный радикал с 3-8 атомами углерода, циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода, циклоалкенильный радикал с

4-6 атомами углерода, бициклоалкильный радикал с 7-10 атомами углерода, причем эти радикалы могут быть замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из атомов галогена и гидроксильного радикала, алкоксильного радикала с 1-4 атомами углерода, диалкиламино-радикала, каждая алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, пиперидино-, морфолино-, пиперазин-1-ил-радикала (возможно, замещенного в положении 4 алкильным радикалом с 1-4 атомами углерода или фенилалкильным радикалом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода), циклоалкильного радикала с 3-6 атомами углерода, циклоалкенильного радикала с 4-6 атомами углерода, фенильного радикала (возможно, замещенного одним или несколькими атомами или радикалами, выбираемыми из атомов галогена и алкильных радикалов с 1-4 атомами углерода или алкоксильных радикалов с 1-4 атомами углерода), циано-радикала, карбоксильного радикала или алкоксикарбонильного радикала, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода;

фенильный или  $\alpha$ - или  $\beta$ -нафтильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими атомами или радикалами, выбираемыми среди атомов галогена и алкильных радикалов с 1-4 атомами углерода или алкоксильных радикалов с 1-4 атомами углерода, или ароматический гетероциклический пятичленный радикал, выбираемый предпочтительно среди фурилного и тиенильного радикалов;

- или насыщенный гетероциклический радикал с 4-6 атомами углерода, возможно, замещенный одним или несколькими алкильными радикалами с 1-4 атомами углерода;

R<sub>3</sub> означает линейный или разветвленный алкильный радикал с 1-8 атомами углерода, линейный или разветвленный алкенильный радикал с 2-8 атомами углерода, линейный или разветвленный алкинильный радикал с 2-8 атомами углерода, циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода, фенильный или  $\alpha$ - или  $\beta$ -нафтильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими атомами или радикалами, выбираемыми из атомов галогена и алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, аралильных, алкоксильных, алкилтио-, арилокси-, арилтио-, гидроксильного, гидроксиалкильного, меркапто-, формильного, ацильного, ациламино-, аромламино-, алкоксикарбониламино-, амино-, алкиламино-, диалкиламино-, карбоксильного, алкоксикарбонильного, карбамоильного, алкилкарбамоильного, диалкилкарбамоильного, циано-, нитро-, и трифторметильного радикалов; или ароматический пятичленный гетероциклический радикал, содержащий один или несколько гетероатомов, одинаковых или разных, выбираемых среди атомов азота, кислорода или серы, и, возможно, замещенный одним или несколькими заместителями, одинаковыми или разными, выбираемыми среди атомов га-



логена и алкильных, алкоксильных, арильных, арилоксильных, аминных, алкиламино-, диалкиламино-, ациламино-, алкоксикарбонилламино-, ацильного, арилкарбонильного, циано-, карбоксильного, карбамоильного, алкилкарбамоильного, диалкилкарбамоильного или алкоксикарбонильного радикалов, при условии, что, в заместителях фенольного,  $\alpha$ - или  $\beta$ -нафтильного и ароматических гетероциклических радикалов, алкильные радикалы и алкильные части других радикалов содержат 1-4 атома углерода, и что алкенильные и алкинильные радикалы содержат 2-8 атомов углерода, и что арильные радикалы представляют собой фенольные или  $\alpha$ - или  $\beta$ -нафтильные радикалы;

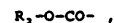
$R_4$  означает алкоксильный радикал с 1-6 атомами углерода в линейной или разветвленной цепи, алкенилокси-радикал с 3-6 атомами углерода в линейной или разветвленной цепи, алкинилокси-радикал с 3-6 атомами углерода в линейной или разветвленной цепи, циклоалкилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, циклоалкенилокси-радикал с 4-6 атомами углерода, причем эти радикалы, возможно, замещены одним или несколькими атомами галогена или алкоксильным радикалом с 1-4 атомами углерода, алкилтио-радикалом с 1-4 атомами углерода или карбоксильным радикалом, алкилоксикарбонильным радикалом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, циано-радикалом, карбамоильным радикалом, N-алкилкарбамоильным радикалом или N,N-диалкилкарбамоильным радикалом, каждая алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода или вместе с атомом азота, с которым она связана, образует насыщенный гетероциклический пяти- или шестичленный радикал, возможно, содержащий второй гетероатом, выбираемый среди атомов кислорода, серы или азота, возможно, замещенный алкильным радикалом с 1-4 атомами углерода или фенольным радикалом или фенолалкильным радикалом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода;

$R_5$  означает алкоксильный радикал с 1-6 атомами углерода в линейной или разветвленной цепи (возможно, замещенный алкокси-радикалом с 1-4 атомами углерода), алкенилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, алкинилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, циклоалкилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, циклоалкенилокси-радикал с 3-6 атомами углерода, причем эти радикалы, возможно, замещены одним или несколькими атомами галогена или алкоксильным радикалом с 1-4 атомами углерода, алкилтио-радикалом с 2-4 атомами углерода или карбоксильным радикалом, алкилоксикарбонильным радикалом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, циано-радикалом, карбамоильным радикалом, N-алкилкарбамоильным или N,N-диалкилкарбамоильным радикалом, каждая алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода или вместе с атомом азота, с которым она связана, образует насыщенный гетероциклический пяти- или шестичленный радикал, возможно, содержащий второй гетероатом, выбираемый среди атомов кислорода, серы или азота, возможно, замещенный алкильным радикалом с 1-4 атомами углерода или фенольным радикалом или фенолалкильным ради-

калом, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода.

2. Таксонды по п.1, отличающиеся тем, что Z означает атом водорода или радикал общей формулы (II), в которой:

$R_1$  означает бензоильный радикал или радикал



в котором

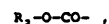
$R_2$  означает трет.-бутильный радикал; и

$R_3$  означает алкильный радикал с 1-6 атомами углерода, алкенильный радикал с 2-6 атомами углерода, циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода, фенольный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими атомами или радикалами, одинаковыми или разными, выбираемыми среди атомов галогена и алкильных, алкоксильных, диалкиламино-, ациламино-, алкоксикарбонилламино- или трифторметильного радикалов; или фур-2-ильный или фур-3-ильный радикал, тиен-2-ильный или тиен-3-ильный радикал или тиазол-2-, -4- или -5-ильный радикал; и

$R_4$  и  $R_5$ , одинаковые или разные, каждый, означают линейный или разветвленный алкилоксильный радикал с 1-6 атомами углерода.

3. Таксонды по п.1, отличающиеся тем, что Z означает атом водорода или радикал общей формулы (II), в которой:

$R_1$  означает бензоильный радикал или радикал



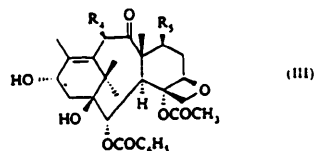
в котором

$R_2$  означает трет.-бутильный радикал, и

$R_3$  означает изобутильный, изобутенильный, бутенильный, циклогексильный, фенольный, фур-2-ильный, фур-3-ильный, тиен-2-ильный, тиен-3-ильный, тиазол-2-ильный, тиазол-4-ильный или тиазол-5-ильный радикал;

$R_4$  и  $R_5$ , одинаковые или разные, означают, каждый, метокси-, этокси- или пропокси-радикал.

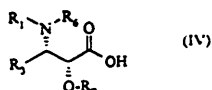
4. Способ получения таксондов, описанных в любом из пп. 1, 2 или 3, где Z означает радикал общей формулы (II), отличающийся тем, что этерифицируют соединение общей формулы (III):



в которой  $R_4$  и  $R_5$  имеют значения, указанные в любом из пп.

1, 2 или 3,

с помощью кислоты общей формулы (IV):



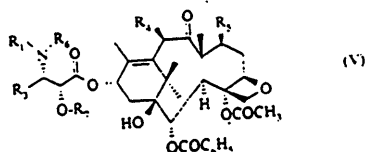
в которой  $R_1$  и  $R_2$  имеют вышеуказанное значение, и или

$R_6$  означает атом водорода, а

$R_7$  означает защитную для гидроксильной функции группу, и или

$R_6$  и  $R_7$  вместе образуют насыщенный пяти- или шестичленный гетероцикл, или

с помощью производного этой кислоты для получения сложного эфира общей формулы (V):



в которой  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_7$  имеют вышеуказанное значение,

защитные группы которого, обозначаемые как  $R_7$  и/или  $R_6$  и  $R_7$ , заменяют атомами водорода.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что этерификацию осуществляют с помощью кислоты общей формулы (IV) в присутствии агента конденсации и активирующего агента в органическом растворителе при температуре от  $-10^\circ\text{C}$  до  $90^\circ\text{C}$ .

6. Способ по п.4, отличающийся тем, что этерификацию осуществляют с помощью кислоты общей формулы (IV) в форме симметричного ангидрида, работая в присутствии активирующего агента в органическом растворителе и при температуре от  $0^\circ\text{C}$  до  $90^\circ\text{C}$ .

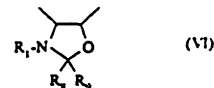
7. Способ по п.4, отличающийся тем, что этерификацию осуществляют, используя кислоту общей формулы (IV) в форме галогенангидрида или в форме смешанного ангидрида с алифатической или ароматической кислотой, возможно, получаемого *in situ*, в присутствии основания, работая в органическом растворителе при температуре от  $0^\circ\text{C}$  до  $80^\circ\text{C}$ .

8. Способ по п.4, отличающийся тем, что защитные группы  $R_7$  и/или  $R_6$  и  $R_7$  заменяют атомами водорода, в зависимости от их природы, следующим образом:

1) когда  $R_6$  означает атом водорода, а  $R_7$  означает защитную для гидроксильной функции группу, защитные группы заменяют атомами водорода с помощью неорганической или органической кислоты, используемой индивидуально или в смеси, ра-

ботая в органическом растворителе, выбираемом среди спиртов, простых эфиров, сложных эфиров, алифатических углеводородов, галогенированных алифатических углеводородов, ароматических углеводородов или нитрилов, при температуре от  $-10^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$ , или с помощью источника фторид-ионов, такого как комплекс фтороводородной кислоты с триэтиламино, или путем каталитического гидрирования;

2) когда  $R_6$  и  $R_7$  вместе образуют насыщенный пяти- или шестичленный гетероцикл общей формулы (VI):



в которой:  $R_1$  имеет вышеуказанное значение;

$R_6$  и  $R_7$ , одинаковые или разные, означают атом водорода или алкильный радикал с 1-4 атомами углерода, или аралкильный радикал, алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода, а арильная часть предпочтительно означает фенильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими алкоксильными радикалами с 1-4 атомами углерода, или аралкильный радикал, предпочтительно означающий фенильный радикал, возможно, замещенный одним или несколькими алкоксильными радикалами с 1-4 атомами углерода, или

$R_6$  означает алкоксильный радикал с 1-4 атомами углерода или тригалогенметильный радикал, такой как трихлорметильный радикал, или фенильный радикал, замещенный тригалогенметильным радикалом, таким, как трихлорметильный радикал; и

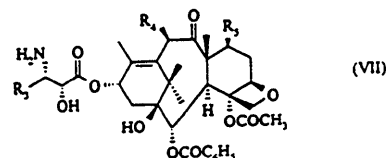
$R_7$  означает атом водорода; или

$R_6$  и  $R_7$  вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют 4-7-членный цикл,

защитную группу, образуемую  $R_6$  и  $R_7$ , заменяют атомами водорода, работая, в зависимости от значений  $R_1$ ,  $R_6$  и  $R_7$ , следующим образом:

а) когда  $R_1$  означает трет.-бутоксикарбонильный радикал,  $R_6$  и  $R_7$ , одинаковые или разные, означают алкильный радикал или аралкильный радикал или арильный радикал, или  $R_6$  означает тригалогенметильный радикал или фенильный радикал, замещенный тригалогенметильным радикалом, и  $R_7$  означает атом водорода, или  $R_6$  и  $R_7$  вместе образуют 4-7-членный цикл,

сложный эфир общей формулы (V) обрабатывают неорганической или органической кислотой, возможно, в органическом растворителе, таком как спирт, для получения соединения общей формулы (VII):



в которой  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  имеют вышеуказанное значение.

который ацилируют с помощью бензоилхлорида, в котором фенольное ядро, возможно, замещено, теноилхлорида, фурилхлорида или соединения общей формулы (VIII):



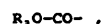
в которой  $R_2$  имеет вышеуказанное значение, а

$X$  означает атом галогена или остаток  $-O-R_2$  или  $-O-CO-O-R_2$ ,

для получения соединения общей формулы (I), в которой  $Z$

означает радикал общей формулы (II);

б) когда  $R_1$  означает, возможно, замещенный бензильный радикал, теноильный радикал или фурилный радикал или радикал

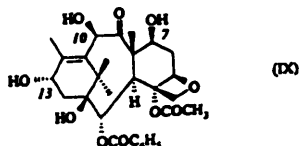


в котором  $R_2$  имеет вышеуказанное значение;

$R_8$  означает атом водорода или алкоксильный радикал с 1-4 атомами углерода или фенильный радикал, замещенный одним или несколькими алкоксильными радикалами с 1-4 атомами углерода; и  $R_9$  означает атом водорода,

защитную группу, образуемую  $R_6$  и  $R_7$ , замещают атомами водорода в присутствии неорганической или органической кислоты, используемой индивидуально или в смеси, в стехиометрическом или каталитическом количестве, работая в органическом растворителе, выбранном среди спиртов, простых эфиров, сложных эфиров, алифатических углеводородов, галогенированных алифатических углеводородов и ароматических углеводородов, при температуре от  $-10^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$ , предпочтительно при  $15-30^\circ\text{C}$ .

9. Способ получения таксондов, описанных в любом из пп. 1, 2 или 3, в которых  $Z$  означает атом водорода,  $R_4$  и  $R_5$  имеют указанное в любом из пп. 1, 2 или 3 значение, о т л и ч а ю т с я тем, что 10-дезацетил-баккатиин III формулы (IX):



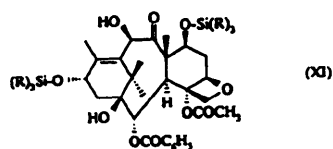
обрабатывают силилгалогенидом общей формулы:



в которой

значения радикала  $R$ , одинаковые или разные, означают алкильный радикал с 1-6 атомами углерода, возможно, замещенный фенильным радикалом, циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода или фенильный радикал,

с получением соединения общей формулы (XI):



в которой  $R$  имеет вышеуказанное значение,

которое обрабатывают соединением общей формулы (XII):

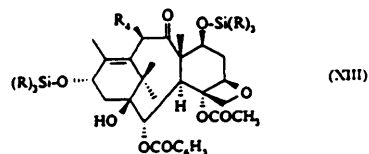


в которой

$R'_4$  означает радикал такой, что  $R'_4-O$  идентичен радикалу  $R_4$ , упомянутому указанное в любом из пп. 1, 2 или 3 значение, и

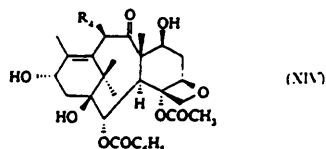
$X_1$  означает атом галогена или остаток реакционноспособного сложного эфира,

с получением соединения общей формулы (XIII):



в которой  $R$  и  $R_4$  имеют вышеуказанное значение,

в котором силилированные защитные группы заменяют атомы водорода с получением соединения общей формулы (XIV):



в которой  $R_4$  имеет вышеуказанное значение,

которое селективно этерифицирует в положении 7 путем обработки соединением общей формулы (XV):



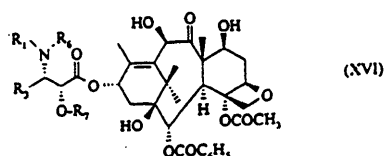
в которой

$R'_5$  означает радикал такой, что  $R'_5-O$  идентичен радикалу  $R_5$ , упомянутому указанное в любом из пп. 1, 2 или 3 значение, и

$X_2$  означает остаток реакционноспособного сложного эфира или атом галогена,

с получением соединения общей формулы (I), в которой  $Z$  означает атом водорода.

10. Способ получения таксондов, описанных в любом из пп. 1, 2 или 3, в котором  $Z$  означает радикал общей формулы (II),  $R_4$  и  $R_5$  имеют указанное в любом из пп. 1, 2 или 3 значение, о т л и ч а ю т с я тем, что продукт общей формулы (XVI):



в которой  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  и  $R_7$  имеют указанное в любом из пп. 1, 2, 3 или 4 значение,

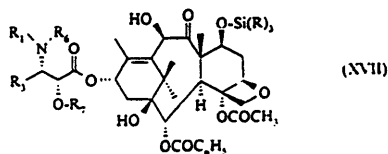
обрабатывают с помощью соединения общей формулы (X):



в которой

значения радикала R, одинаковые или разные, означают алкильный радикал с 1-6 атомами углерода, возможно, замещенный фенольным радикалом, или циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода или фенильный радикал,

с получением соединения общей формулы (XVII):



в которой R,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  и  $R_7$  имеют вышеуказанное значение, которое переводят в функциональные производные по положению 10 с помощью соединения общей формулы (XII):

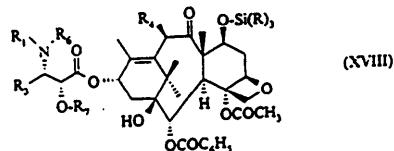


в которой

$R'_4$  означает радикал такой, что  $R'_4\text{-O}$  идентичен  $R_4$ , который имеет указанное в любом из пп. 1, 2 или 3 значение, и

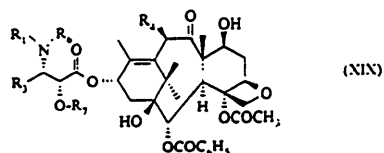
$X_1$  означает атом галогена или остаток реакционноспособного сложного эфира,

с получением соединения общей формулы (XVIII):



в которой R,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  и  $R_7$  имеют вышеуказанное значение,

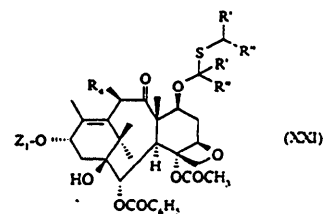
силилированную защитную группу которого заменяют атомом водорода для получения продукта общей формулы (XIX):



который, после взаимодействия с соединением общей формулы (XV), приводит к соединению общей формулы (V), защитные группы которого заменяют атомами водорода для получения про-

дукта общей формулы (I), в которой Z означает радикал общей формулы (II).

11. Способ получения таксондов, описанных в любом из пп. 1, 2 или 3, отличающийся тем, что активированный никель Ренея, присутствии алифатического спирта с 1-3 атомами углерода или простого эфира вводит во взаимодействие с соединением общей формулы (XXI):



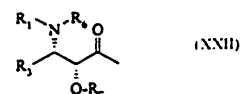
в которой  $R_4$  имеет указанное в любом из пп. 1, 2 или 3 значение,

$R'$  и  $R''$ , одинаковые или разные, означают атом водорода или алкильный радикал с 1-6 атомами углерода, алкенильный радикал с 2-6 атомами углерода, алкинильный радикал с 2-6 атомами углерода, циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода или циклоалкенильный радикал с 3-6 атомами углерода, возможно, замещенный; или

$R'$  и  $R''$  вместе с атомом углерода, в котором они связаны, образуют циклоалкильный радикал с 3-6 атомами углерода

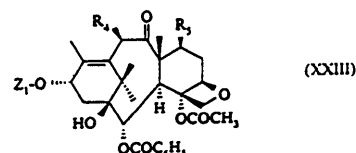
или циклоалкенильный радикал с 4-6 атомами углерода, и

$Z_1$  означает атом водорода или радикал общей формулы (XXII):



в которой  $R_1$  и  $R_3$  имеют указанное в любом из пп. 1-3 значение, и  $R_6$  и  $R_7$  имеют указанное в п.4 значение,

с получением соединения общей формулы (XXIII):



а в случае, когда  $Z_1$  означает радикал общей формулы (XXII), заменяют защитные группы, обозначаемые как  $R_6$  и/или  $R_6$  и  $R_7$ , на атомы водорода в условиях по п.8.

12. Способ получения по п.11, отличающийся тем, что работают при температуре от  $-10^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$ .

13. Таксонд по п.1, отличающийся тем, что он представляет собой 4 $\alpha$ -ацетокси-2 $\beta$ -бензоилокси-5 $\beta$ , 20-эпокси-1 $\beta$ -гидрокси-7 $\beta$ , 10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -ил-(2R, 3S)-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-гидрокси-3-фенил-про-

пропат.

14. Таксонд по п.1, отличающийся тем, что он представляет собой 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-1β-гидрокси-5β,20-эпокси-7β-метокси-10β-этокси-9-оксо-такс-11-ен-13d-ил-(2R,3S)-3-трет.-бутоксикарбонилламино-2-гидрокси-3-фенил-пропионат.

15. Таксонд по п.1, отличающийся тем, что он представляет собой 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-1β-гидрокси-5β,20-эпокси-7β-метокси-10β-(1-пропил)окси-9-оксо-такс-11-ен-13d-ил-(2R,3S)-3-трет.-бутоксикарбонилламино-2-гидрокси-3-фенил-пропионат.

16. Способ получения соединения по п.13, отличающийся тем, что на первом этапе 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,7β,10β-тригидрокси-9-оксо-такс-11-ен-13d-ил-(2R,4S,5R)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат обрабатывают диметилсульфоксидом <sup>в присутствии уксусной кислоты</sup> на втором этапе полученный 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-7β,10β-бис(метилтиометокси)-9-оксо-такс-11-ен-13d-ил-(2R,4S,5R)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат подвергают взаимодействию с этанольной суспензией никеля Ренея, и на третьем этапе полученный 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-7β,10β-диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13d-ил-(2R,4S,5R)-3-трет.-бутоксикарбонил-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат подвергают взаимодействию с этанольным раствором соляной кислоты.

17. 4d-ацетокси-2d-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-7β,10β-бис(метилтиометокси)-9-оксо-такс-11-ен-13d-ил /2R,4S,5R/3-трет.бутоксикарбонил-2/4-метоксифенил/4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат.

18. Фармацевтическая композиция на основе таксонидного соединения, отличающаяся тем, что в качестве таксонидного соединения она содержит по крайней мере одно соединение по любому из пп. 1, 2 или 3, в котором Z означает радикал общей формулы (II), в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями или добавками и, возможно, одним или несколькими совместимыми и фармакологически активными соединениями.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что она содержит по крайней мере одно соединение по п.13 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями или добавками и, возможно, с одним или несколькими совместимыми и фармакологически активными соединениями.

20. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что она содержит по крайней мере одно соединение по п.14 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями или добавками и, возмож-

но, с одним или несколькими совместимыми и фармакологически активными соединениями.

21. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что она содержит по крайней мере одно соединение по п.15 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями или добавками и, возможно, одним или несколькими совместимыми и фармакологически активными соединениями.

