



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003116901/04, 03.12.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 03.12.2001

(30) Конвенционный приоритет:  
 06.12.2000 (пп.1-9) IT MI2000A002654

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2004

(45) Опубликовано: 10.05.2006 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: US 6020507 A, 01.02.2000. US 5917062  
 A, 29.06.1999. RU 2125998 C1, 10.02.1999. RU  
 2115649 C1, 20.07.1999.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
 фазу: 05.06.2003

(86) Заявка РСТ:  
 EP 01/14084 (03.12.2001)

(87) Публикация РСТ:  
 WO 02/46177 (13.06.2002)

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

(72) Автор(ы):

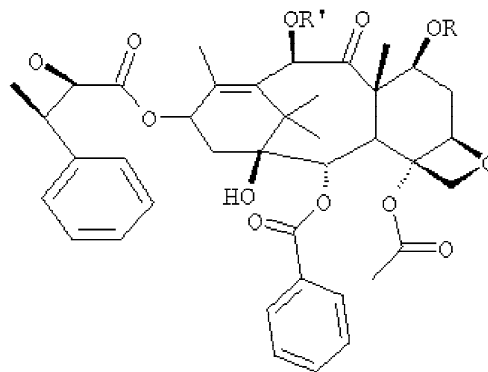
БАТТАЛЬЯ Артуро (IT),  
 ДАМБРУОСО Паоло (IT),  
 ГУЭРРИНИ Андреа (IT),  
 БОМБАРДЕЛЛИ Эцио (IT),  
 ПОНТИРОЛИ Алессандро (IT)

(73) Патентообладатель(и):  
 ИНДЕНА С.П.А. (IT)

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПАКЛИТАКСЕЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к новому способу получения паклитаксела, где в качестве исходного используют 10-деацетилбаккатын 111, у которого на первой стадии проводят защиту гидроксильных групп в положении 7 и 10 одновременно. Способ является многостадийным. Изобретение также относится к новому промежуточному соединению, используемому в этом способе, формулы



где  $R=R^1$  = трихлорацетил, или  $R'$  = ацетил, а R выбран из трет-бутоксикарбонила и трихлорацетила, или являются водородом.  
 Технический результат - повышение выхода

RU 2 2 7 6 1 4 7 C 2

RU 2 2 7 6 1 4 7 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003116901/04, 03.12.2001**(24) Effective date for property rights: **03.12.2001**(30) Priority:  
**06.12.2000 (cl.1-9) IT MI2000A002654**(43) Application published: **10.12.2004**(45) Date of publication: **10.05.2006 Bull. 13**(85) Commencement of national phase: **05.06.2003**(86) PCT application:  
**EP 01/14084 (03.12.2001)**(87) PCT publication:  
**WO 02/46177 (13.06.2002)**

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

(72) Inventor(s):

**BATTAL'Ja Arturo (IT),  
DAMBRUOSO Paolo (IT),  
GUEhRRINI Andrea (IT),  
BOMBARDELLI Ehtsio (IT),  
PONTIROLI Alessandro (IT)**

(73) Proprietor(s):

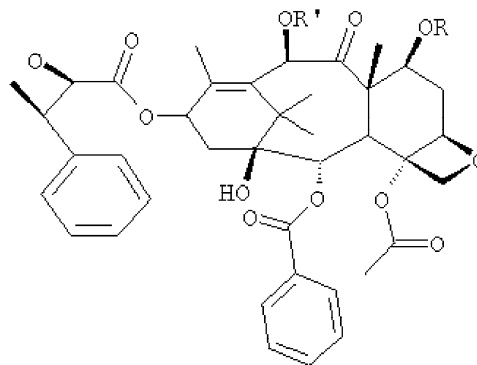
**INDENA S.P.A. (IT)**

**(54) METHOD FOR PREPARING PACLITAXEL**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology, antibiotics, medicine, oncology.

SUBSTANCE: invention relates to a new method for preparing paclitaxel wherein 10-desacetylbaccatin III is used the parent substance and involving simultaneous protection of hydroxyl groups at positions 7 and 10 at the first step. Method is a multistage procedure. Also, invention relates to a new intermediate compound used in this method, representing compound of the formula:



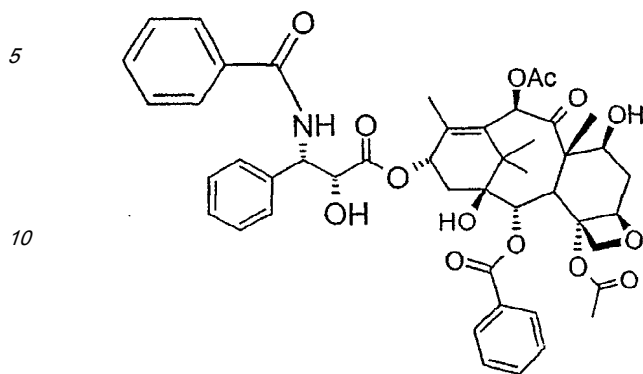
wherein R = R<sup>1</sup>-trichloroacetyl or R'-acetyl and R<sup>1</sup> is chosen from tert.-butoxycarbonyl and trichloroacetyl, or they are hydrogen atoms. Invention provides increasing yield of paclitaxel possessing an anti-tumor activity.

EFFECT: improved preparing method.

9 cl, 11 ex

Настоящее изобретение относится к способу получения паклитаксела.

Паклитаксел представляет собой природную молекулу, имеющую широкий спектр противоопухолевой активности, со следующей структурной формулой:



15 Соединение, впервые выделенное из коры *Taxus brevifolia* и из других природных источников, можно получить полусинтетически с использованием ряда процедур, описанных как в научной, так и в патентной литературе.

US 4924011 описывает полусинтез паклитаксела, использующий 10-деацетилбаккатиин III, с защитной триалкилсилильной группой на C-7 гидроксиле и впоследствии ацетилированный на C-10. Полученное в результате промежуточное соединение реагирует с (2R,3S)-N-бензоил-2-O-(1-этоксипропил)-3-фенилизосерином, и с полученного в результате продукта снимают защиту, получая паклитаксел.

WO 93/06094 описывает получение паклитаксела реакцией  $\beta$ -лактамонного предшественника с 7-O-триэтилсилилбаккатином III, с последующим мягким кислотным гидролизом.

По US 5476954 паклитаксел получают, используя в качестве исходного вещества 10-деацетилбаккатиин III, подвергнутый в положении C-7 эстерификации 2,2,2-трихлорэтоксикарбонильной группой (TROC).

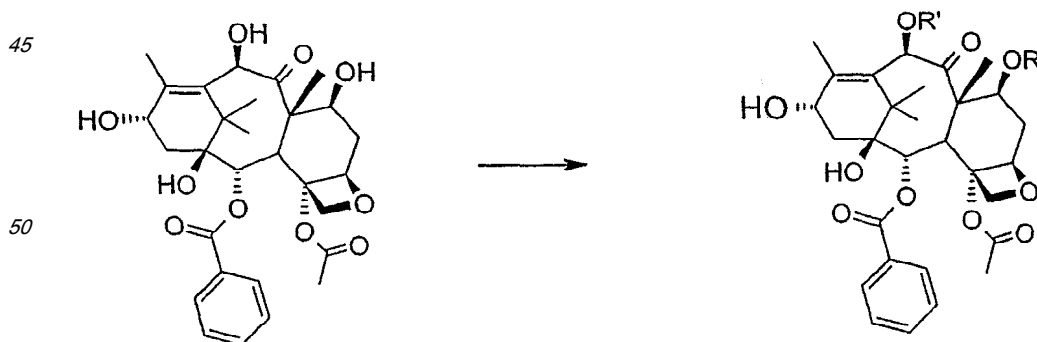
По US 5917062 и US 6020507 C-7 гидроксил защищают карбобензоксигруппой (CBZ) или карботретбутоксигруппой (Boc) с последующим селективным ацетилированием C-10 гидроксила.

Из литературы ясно, что ключевой аспект полусинтеза паклитаксела заключается в селективной защите гидроксильных ди-терпенового фрагмента (скелет 10-деацетилбаккатиина III). Положение C-7 является наиболее реакционноспособным и поэтому в него вводят функциональные группы, которые впоследствии можно легко удалить. Обычно такой группой является триэтилсилильная (ТЭС), которая является устойчивой при условиях, используемых для эстерификации других вовлеченных в синтез гидроксильных и предоставляет примерно 85% выход конверсии. Приблизительно 85% выход получают, когда ацетильную группу впоследствии вводят в положение C-10.

Неожиданно был обнаружен новый способ синтеза паклитаксела с более высоким конечным выходом, а также другие преимущества по сравнению с известными способами.

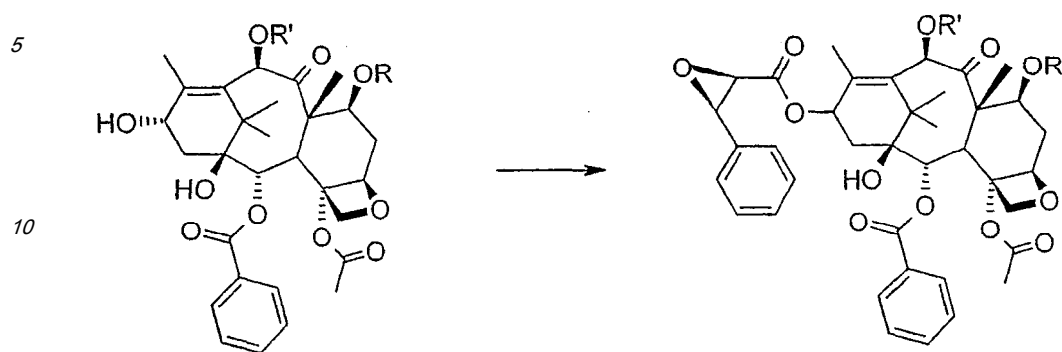
Способ согласно изобретению включает следующие стадии:

а) защиты гидроксильных 10-деацетилбаккатиина III (10-ДАБ III) в 7- и 10-положениях



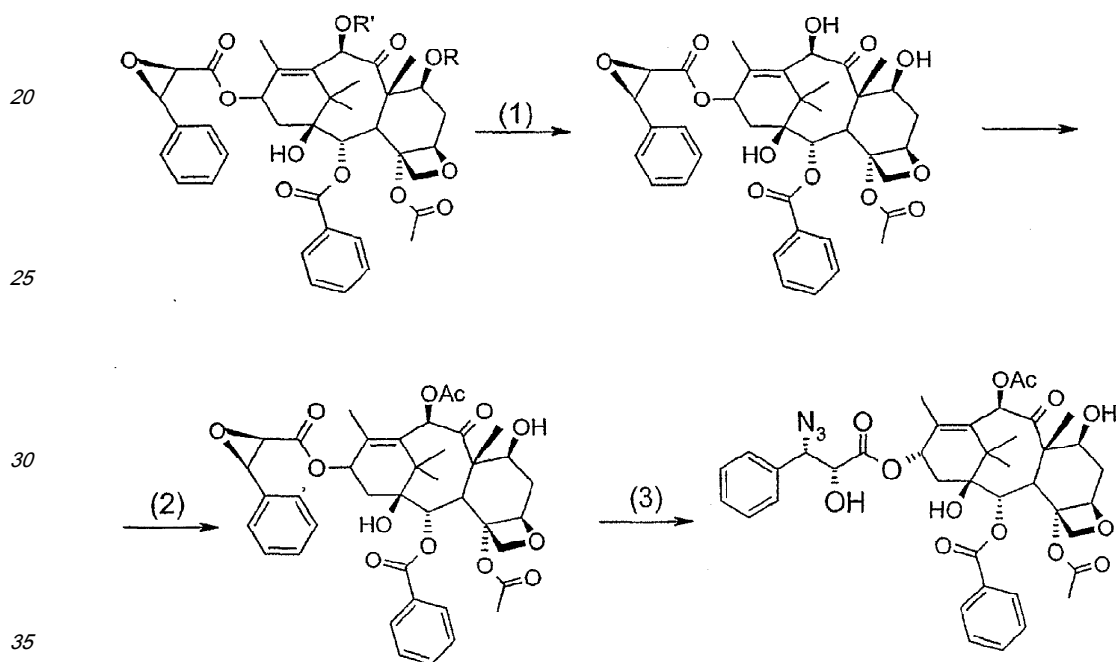
где R=R'= трихлорацетил, или R'= ацетил, а R выбран из трет-бутоксикарбонила и трихлорацетила;

b) этерификации гидроксила в 13-положении 3-фенил-2-эпоксипропионовой кислотой

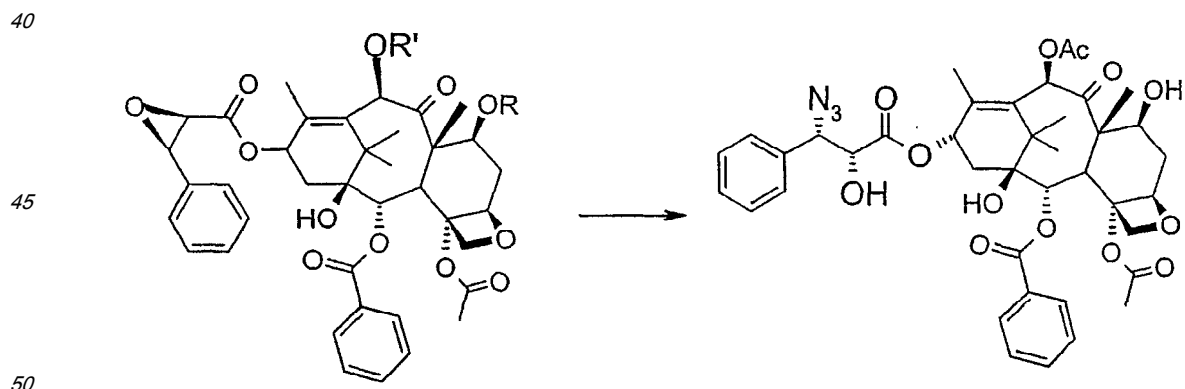


15

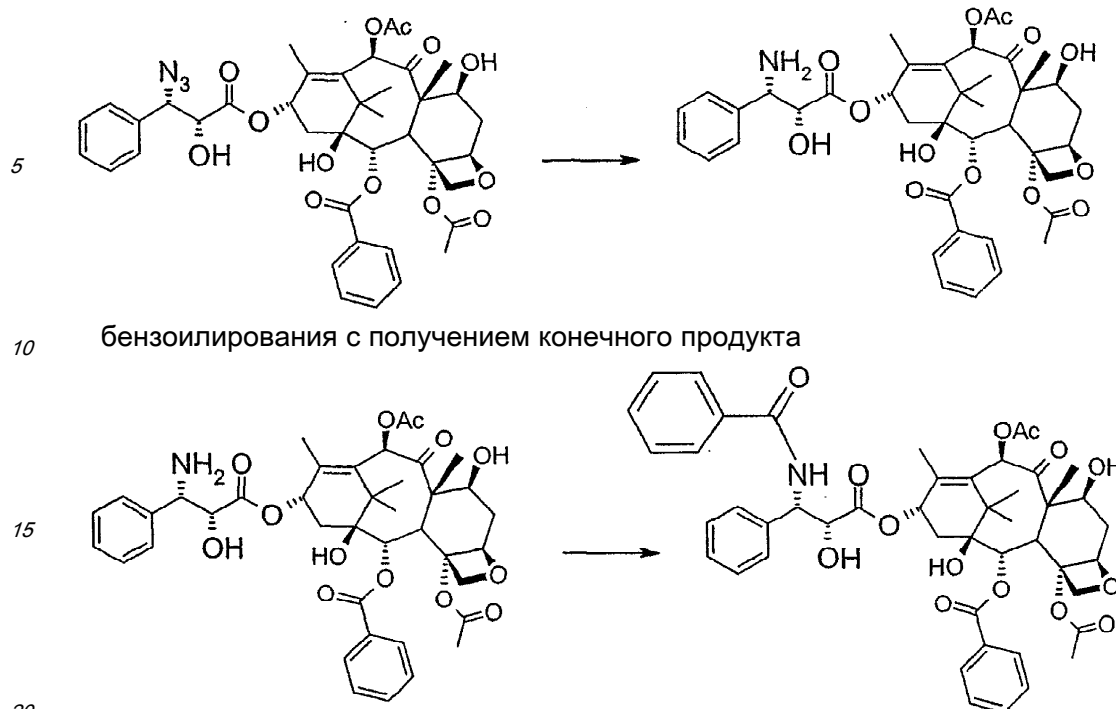
с) удаления защитных групп в 7- и 10-положениях (1), если они обе представляют собой трихлорацетильные группы с последующим селективным ацелированием в 10-положении (2) и раскрытием эпоксида азидом натрия (3)



или, альтернативно,  
с') если R'= ацетил и R= трихлорацетил, раскрытия эпоксида азидом натрия и одновременного снятия защиты в 7-положении



d) восстановления азидогруппы в аминогруппу



Исходным продуктом является 10-деацетилбаккатин III (10-ДАБ III), который экстрагируют из листьев *Taxus baccata*. На первой стадии гидроксилы 10-ДАБ III в 7 и 10-положениях количественно подвергают реакции этерификации. Когда  $R=R'$  = трихлорацетил, 10-ДАБ III реагирует с трихлорацетилхлоридом в метиленхлориде в присутствии триэтиламина и каталитических количеств [4-диметиламинопиридина (ДМАП)]. Когда  $R \neq R'$ , сначала 10-ДАБ III селективно ацетилируют уксусным ангидридом в присутствии солей церия, скандия, иттербия, предпочтительно  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . Полученный в результате баккатин III затем защищают в положении C-7 трет-бутоксикарбонильной или трихлорацетильной группой. Первая может быть введена реакцией баккатина III с трет-бутоксипирокарбонатом в присутствии ДМАП и этилдиизопропиламина или, альтернативно, следуя процедуре, описанной в US 5917062. Трихлорацетильная группа может быть введена в положение 7 реакцией с трихлорацетилхлоридом в пиридине.

На следующей стадии (b) гидроксил в положении 13 подвергают эстерификации 3-фенил-2-эпоксипропионовой кислотой, предпочтительно ее аммонийной солью в толуоле в присутствии дициклогексилкарбодиимида, ДМАП и п-толуолсульфокислоты, посредством этого получая сложный эфир (2R,3R)-3-фенил-2,3-эпоксипропионовой кислоты с баккатинном. Когда обе защитные группы R и R' представляют собой трихлорацетил, их можно удалить, используя условия и реагенты, описанные в работах Zheng et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 2001 и Datta et al., *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 761.

Предпочтительно, две трихлорацетильные группы удаляют двумя эквивалентами гидроксида аммония. Соединение со снятыми защитными группами селективно ацетилируют в положении 10 уксусным ангидридом в присутствии солей церия, скандия, иттербия, предпочтительно  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

Полученное в результате соединение реагирует с  $\text{NaN}_3$  в водном метаноле в присутствии метилформиата в условиях, сообщенных в литературе (Yamaguchi T., *Tetrahedron Letters* 39, 5575-78, 1998), давая соответствующий азид.

Альтернативно, когда R= трихлорацетил и R'= ацетил (d), оксидан реагирует с  $\text{NaN}_3$ , давая соответствующий азид со снятием защиты в 7-положении, соответствующий соединению, полученному на стадии (c').

На следующей далее стадии (d) азид восстанавливают до амина. Восстановление можно провести водородом на катализаторе или  $\text{PPh}_3$ . Полученный на последней стадии (e) продукт бензоилируют в положении аминоксипы, получая паклитаксел. Бензоилирование можно осуществить бензойным ангидридом одновременно с

восстановлением либо впоследствии на выделенном восстановленном продукте, используя стехиометрические количества бензоилхлорида в присутствии карбоната калия.

Следующие ниже примеры иллюстрируют изобретение более детально.

Пример I - синтез 7-трихлорацетилбаккатина III

- 5 В 25 мл круглодонной колбе растворяют 0,603 г (1,03 моль, 1,0 экв.) баккатина III при перемешивании магнитной мешалкой в 9,7 мл сухого пиридина при 25°C под атмосферой азота. В прозрачный бледно-желтый раствор по каплям добавляют 138 мкл (1,23 ммоль, 1,23 экв.) трихлорацетилхлорида. Через 30 мин после завершения добавления образуется белый осадок. При тех же условиях, как описано выше, в
- 10 реакцию суспензию по каплям добавляют дополнительные 120 мкл (1,07 ммоль, 1 экв.) трихлорацетилхлорида. После 20 мин раствор имеет желто-коричневую окраску. Тонкослойная хроматография (ТСХ) (SiO<sub>2</sub>, н-гексан/EtOAc, 2:3) показывает почти полную конверсию исходного баккатина III. Реакционную смесь разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Полученный в результате раствор несколько раз промывают насыщенным раствором CuSO<sub>4</sub> до полного
- 15 удаления пиридина (раствор больше не имеет голубую окраску). Органическую фазу концентрируют под вакуумом, сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и растворитель выпаривают, получая 0,612 г желтовато-белого порошка, соответствующего 7-трихлорацетилбаккату III, имеющему следующие спектроскопические характеристики.

- <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>м.д.</sub> = 1,08 (с, 3H, Me), 1,13 (с, 3H, Me), 1,86 (с, 3H, Me), 1,97 (ддд, 1 H, J<sub>1</sub>=14,4 Гц, J<sub>2</sub>=10,3 Гц, J<sub>3</sub>=1,9 Гц, C6-H), 2,13 (д, 3H, J= 1,2 Гц, Me), 2,15 (с, 3H, Me), 2,30 (с, 3H, Me), 2,32-2,28 (м, 2H, C14-H<sub>2</sub>), 2,68 (ддд, 1H, J<sub>1</sub>=14,4 Гц, J<sub>2</sub>=9,3 Гц, J<sub>3</sub>=7,3 Гц, C6-H), 4,04 (д, 1H, J= 7,0 Гц, C3-H), 4,17 (дд, 1H, J<sub>1</sub>=8,4 Гц, J<sub>2</sub>=1,0 Гц, C20-H), 4,34 (д, 1H, J=8,4 Гц, C20-H), 4,86 (т, 1H, J=7,5 Гц, C13-H), 4,98 (дд, 1H, J<sub>1</sub>=9,5 Гц, J<sub>2</sub>=1,7 Гц, C5-H), 5,65 (д, 1H, J=7,0 Гц, C2-H), 5,70 (дд, 1H, J<sub>1</sub>=10,4 Гц, J<sub>2</sub>=7,4 Гц, C7-H), 6,42 (с, 1H, C10-H), 7,52-7,46 (м, 2H, аром), 7,62 (м, 1H, аром), 8,10 (м, 2H, аром); <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>м.д.</sub> = 10,8; 15,5; 20,4; 20,9; 22,8; 26,9; 32,5; 38,6; 43,0; 47,2; 56,2; 68,1; 74,5; 75,5; 76,5; 77,0; 79,0; 80,5; 83,7; 89,9; 129,0; 129,4; 130,3; 132,0; 134,0; 145,4; 160,8; 167,2; 169,2; 171,0; 201,9.

- 30 Пример II - синтез (2'R,3'R)-7-трихлорацетилбаккатин III-13-(3'-фенил-2',3'-эпоксипропионата)

- В 30 мл безводного толуола при 0°C растворяют 0,164 г (1,00 ммоль, 1 экв.) свежеприготовленной 3-фенил-2-эпоксипропионовой кислоты. Затем добавляют 0,5 г (1 ммоль, 0,68 экв.) 7-(трихлорацетил)-баккатина III [7-(ТСА)-баккатина III] при 0°C под
- 35 атмосферой азота. Наконец последовательно добавляют дициклогексилкарбодиимид (ДЦК, 0,21 г, 1,00 ммоль, 1,0 экв.), 4-диметиламинопиридин (ДМАП, 0,084 г, 0,68 ммоль, 0,66 экв.) и п-толуолсульфокислоту (п-ТСК, 0,17 г, 0,10 ммоль, 0,1 экв.). Затем раствор нагревают до 70°C при перемешивании магнитной мешалкой и под током азота. Развитие реакции контролируют ТСХ (SiO<sub>2</sub>, н-гексан/EtOAc, 3:2). Первое пятно, имеющее R<sub>f</sub>=0,28, соответствует сложному эпоксиэфиру 7-(ТСА)-баккатина III. Второе пятно, имеющее R<sub>f</sub>=0,11, соответствует 7-(ТСА)-баккату III. После 3 часов смесь охлаждают и суспендированное твердое вещество отфильтровывают. Осажденную
- 40 дициклогексилмочевину (ДЦМ) промывают CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические фракции концентрируют до сухого состояния. Полученное в результате неочищенное вещество (0,919 г) подвергают флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, н-гексан/EtOAc, 3:2). Получают 0,100 г (0,14 ммоль, 20%) непрореагировавшего 7-(ТСА)-баккатина III и 0,435 г (0,49 ммоль, 73%) (2'R,3'R)-7-трихлорацетилбаккатин III-13-(3'-фенил-2',3'-эпоксипропионата), имеющего следующие спектроскопические характеристики:

- <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>м.д.</sub> = 1,11 (шир. с, 6H, 2 Me), 1,25 (шир. с, 1H, OH), 1,76 (д, 3H, J= 1,2 Гц, Me), 1,84 (с, 3H, Me), 2,02-1,92 (м, 3H, C14-H<sub>2</sub> + C6-H), 2,13 (с, 3H, Me), 2,39 (с, 3H, Me), 2,69 (ддд, 1H, J<sub>1</sub>= 14,6 Гц, J<sub>2</sub>= 9,3 Гц, J<sub>3</sub>= 7,3 Гц, C6-H), 3,92 (д, 1H, J= 6,9 Гц, C3-H), 3,97 (д, 1H, J= 4,7 Гц, C2'-H), 4,15 (дд, 1H, J<sub>1</sub>= 8,4 Гц, J<sub>2</sub>= 1,0 Гц, C20-H), 4,31 (д, 1H, J= 8,3 Гц, C20-H), 4,33 (д, 1H, J= 4,7 Гц, C3'-H), 4,97 (дд, 1H, J<sub>1</sub>= 9,5 Гц, J<sub>2</sub>= 1,8

Гц, C5-H), 5,63 (д, 1H, J= 6,8 Гц, C2-H), 5,65 (дд, 1H, J<sub>1</sub>= 10,7 Гц, J<sub>2</sub>= 7,33 Гц, C7-H), 6,02 (дт, 1H, J<sub>1</sub>= 8,8 Гц, J<sub>2</sub>= 1,8 Гц, C13-H), 7,45-7,30 (м, 5H, аром), 6,34 (с, 1H, C10-H), 7,49 (м, 2H, аром), 7,64 (м, 1H, аром), 8,00 (м, 2H, аром); <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>м.д.</sub> = 10,8; 14,9; 20,8; 21,0; 22,5; 26,5; 32,4; 35,7; 43,2; 46,7; 56,0; 56,1; 57,9; 70,9; 74,5; 74,8; 76,4; 76,7; 79,0; 80,6; 83,6; 89,8; 126,8; 128,7; 128,9; 129,2; 129,3; 130,2; 132,6; 133,0; 134,1; 141,3; 160,7; 166,3; 167,1; 169,1; 170,1; 201,3.

Пример III - синтез (2'R,3'R)-баккатин III-13-(3'-азидо-2'-гидрокси-3'-фенилпропионата)

В 25 мл одnogорлой круглодонной колбе, оборудованной магнитной мешалкой, в 10,0 мл CH<sub>3</sub>OH при 25 °С суспендируют 0,397 г (0,45 ммоль, 1 экв.) (2'R,3'R)-7-трихлорацетилбаккатин III-13-(3'-фенил-2',3'-эпоксипропионата). Последовательно добавляют 1,26 мл H<sub>2</sub>O, 1,26 мл HCOOCH<sub>3</sub> и 0,735 г (11,3 ммоль, 25,0 экв.) азидата натрия. Температуру повышают до 50 °С и ход реакции контролируют ТСХ (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc/MeOH, 12,0:2,0:0,3). Наблюдают исчезновение исходного продукта и одновременное образование двух продуктов, имеющих R<sub>f</sub>=0,22 и 0,29, соответственно. Продукт, имеющий R<sub>f</sub>=0,29, впоследствии идентифицируют как конечный продукт, тогда как продукт с R<sub>f</sub>=0,22 представляет собой (2'R,3'R)-баккатин III-13-(3'-фенил-2',3'-эпоксипропионат), образовавшийся в качестве промежуточного продукта реакции. Продукт, имеющий R<sub>f</sub>=0,29, растет со временем в ущерб продукту, имеющему R<sub>f</sub>=0,22. Реакционный раствор после 46 часов имеет желто-коричневую окраску с белым осадком (не прореагировавший NaN<sub>3</sub>). Реакцию гасят через 46 часов, добавляя воду, наблюдают два дополнительных пятна с R<sub>f</sub>=0,38 и 0,13 (неизвлеченные продукты разложения). Осажденное молочно-белое вещество отфильтровывают, промывают водой и затем AcOEt. Получают двухфазную смесь, причем обе фазы являются прозрачными. Две фазы разделяют. Водную фазу три раза экстрагируют AcOEt и объединенные органические фазы концентрируют и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Смесь фильтруют и растворитель выпаривают, получая 0,335 г желтовато-белого порошка. Полученное в результате неочищенное вещество очищают флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc/MeOH, 12: 2:0,3), получая 0,279 г (0,36 ммоль; 80%; R<sub>f</sub> = 0,22) (2'R,3'R)-баккатин III-13-(3'-азидо-2'-гидрокси-3'-фенилпропионата).

Соединение имеет следующие спектроскопические характеристики:

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>м.д.</sub> = 1,14 (с, 3H, Me), 1,25 (шир. с, 4H, Me + OH), 1,67 (с, 3H, Me), 1,87 (ддд, 1H, J<sub>1</sub>= 13,9 Гц, J<sub>2</sub>= 11,1 Гц, J<sub>3</sub>= 2,5 Гц, C6-H), 1,93 (д, 3H, J= 0,8 Гц, Me), 2,08 (д, 2H, J= 8,8 Гц, C14-H<sub>2</sub>), 2,24 (с, 3H, Me), 2,26 (с, 3H, Me), 2,55 (м, 2H, C6-H + C7-OH), 3,28 (д, 1H, J= 8,4 Гц, C2'-OH), 3,77 (д, 1H, J= 7,2 Гц, C3-H), 4,15 (дд, 1H, J<sub>1</sub>= 8,2 Гц, J<sub>2</sub>= 0,8 Гц, C20-H), 4,28 (д, 1H, J= 8,2 Гц, C20-H), 4,41 (м, 2H, C7-H + C2'-H), 4,93 (дд, 1H, J<sub>1</sub>= 9,6 Гц, J<sub>2</sub>= 2,0 Гц, C5-H), 4,96 (д, 1H, J= 4,4 Гц, C3'-H), 5,64 (д, 1H, J= 7,2 Гц, C2-H), 6,17 (дт, 1H, J<sub>1</sub>= 7,9 Гц, J<sub>2</sub>= 1,2 Гц, C13-H), 6,30 (с, 1H, C10-H), 7,46-7,32 (м, 5H, аром), 7,50 (м, 2H, аром), 7,63 (м, 1H, аром), 8,06 (м, 2H, аром); <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>м.д.</sub> = 9,8; 15,3; 21,1; 21,9; 22,6; 27,0; 35,6; 35,8; 43,3; 45,9; 58,8; 68,1; 72,0; 72,4; 75,1; 75,3; 75,8; 76,7; 79,4; 81,3; 84,6; 127,9; 128,9; 129,2; 129,5; 130,3; 133,4; 134,1; 135,3; 142,2; 167,2; 170,5; 171,5; 203,8.

Пример IV - синтез N-дебензоилпаклитаксела

В 25 мл двугорлой круглодонной колбе в 5,2 мл свежеперегнанного CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> растворяют 0,102 г (0,13 ммоль, 1,0 экв.) (2'R,3'R)-7-гидроксидбаккатин III-13-(3'-азидо-2'-гидрокси-3'-фенилпропионата) и в полученный в результате бледно-желтый раствор добавляют воду (0,05 мл), затем 0,071 г (0,26 ммоль, 2,0 экв.) PPh<sub>3</sub>. Смесь реагирует при комнатной температуре при перемешивании магнитной мешалкой. После 16 часов ход реакции проверяют ТСХ (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1). Исходный продукт (R<sub>f</sub>=0,61) исчезает и наблюдается пятно с R<sub>f</sub>=0,19. Реакцию гасят, разбавляя смесь (раствор бледно-желтого цвета с белым осадком) CHCl<sub>3</sub>. Затем смесь промывают дистиллированной H<sub>2</sub>O и потом насыщенным раствором хлорида натрия (соляным раствором). Органическую фазу ярко-желтого цвета сушат над MgSO<sub>4</sub>, затем фильтруют и растворитель выпаривают. Получают

0,177 г масла цвета желтой охры. Неочищенное вещество подвергают флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  9:1), получая 0,074 мг (0,10 ммоль; 76%) N-дебензоилпаклитаксела (порошок бледно-желтого цвета).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{м.д.}}$  = 1,07 (с, 3H, Me), 1,09 (с, 3H, Me), 1,38-1,22 (шир. с, 2H, 2OH), 1,75 (с, 3H, Me), 1,88 (с, 3H, Me), 1,90 (с, 3H, Me), 1,93 (с, 3H, Me), 2,20-1,96 (м, 6H,  $\text{C}_{14}\text{-H}_2 + \text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{NH}_2 + \text{OH}$ ), 2,52 (ддд, 1H,  $J_1=15,7$  Гц,  $J_2=9,5$  Гц,  $J_3=5,9$  Гц,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 3,88 (д, 1H,  $J=7,2$  Гц,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 4,10 (д, 1H,  $J=4,0$  Гц,  $\text{C}_{20}\text{-H}$ ), 4,17 (д, 1H,  $J=4,0$  Гц,  $\text{C}_{20}\text{-H}$ ), 4,22 (д, 1H,  $J=8,0$  Гц,  $\text{C}_2'\text{-H}$ ), 4,26 (д, 1H,  $J=8,0$  Гц,  $\text{C}_3'\text{-H}$ ), 4,56 (дд, 1H,  $J_1=11,6$  Гц,  $J_2=6,9$  Гц,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 4,84 (д, 1H,  $J=8,8$  Гц,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 5,83 (д, 1H,  $J=7,2$  Гц,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 6,25 (т, 1H,  $J=8,0$  Гц,  $\text{C}_{13}\text{-H}$ ), 6,51 (с, 1H,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 7,20-7,00 (м, 8H, аром), 8,13 (м, 2H, аром);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{м.д.}}$  = 9,8; 15,2; 21,1; 22,0; 22,7; 27,0; 30,0; 35,4; 35,8; 43,3; 45,9; 58,7; 71,3; 72,3; 75,2; 75,8; 76,6; 79,3; 81,2; 84,6; 127,2; 128,5; 128,9; 129,0; 129,4; 130,3; 133,1; 134,1; 142,6; 167,1; 170,4; 171,5; 173,2; 203,9.

Пример V - синтез паклитаксела

В 10 мл круглодонной колбе в 1,25 мл  $\text{AcOEt}$  растворяют 0,031 г (0,041 ммоль, 1,0 экв.) N-дебензоилпаклитаксела. В прозрачный желтый раствор добавляют 1,25 мл водного насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . В полученную в результате двухфазную смесь при интенсивном перемешивании магнитной мешалкой по каплям добавляют 7,1 мл (0,064 ммоль, 1,5 экв.) бензоилхлорида. Ход реакции контролируют ТСХ ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ , 9:1). После исчезновения исходного продукта наблюдается пятно, имеющее  $R_f=0,50$ . Реакционную смесь разбавляют  $\text{AcOEt}$ . Органическую фазу отделяют от водной фазы, которую экстрагируют  $\text{AcOEt}$  (три экстракции). Объединенные органические фазы сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют. Неочищенное вещество (0,037 г) растворяют в смеси 1:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /этиловый эфир, затем добавляют н-пентан (0,030 г, 0,035 ммоль, 86%) для осаждения паклитаксела, имеющего спектроскопические характеристики, сообщенные в литературе.

Пример VI - синтез (2'R,3'R)-7,10-бис-трихлорацетил-10-деацетилбаккатиин III-13-(3'-фенил-2,3'-эпоксипропионата)

В 100 мл круглодонной колбе при  $0^\circ\text{C}$  в 30 мл безводного толуола растворяют 0,178 г (1,09 ммоль, 1,0 экв.) свежеприготовленной 3-фенил-2-эпоксипропионовой кислоты. В полученном в результате растворе под атмосферой азота и при  $0^\circ\text{C}$  суспендируют 0,663 г (0,79 ммоль, 0,73 экв.) 7,10-бис-трихлорацетил-10-деацетилбаккатиин III [7,10-бис-(ТХА)-10-ДАБ III]. Наконец, последовательно добавляют дициклогексилкарбодиимид (ДЦК, 0,224 г, 1,09 ммоль, 1,0 экв.), 4-диметиламинопиридин (ДМАП, 0,088 г, 0,72 ммоль, 0,66 экв.) и п-толуолсульфокислоту (п-ТСК, 0,19 г, 0,11 ммоль, 0,1 экв.). Реакцию проводят в гетерогенной фазе при  $70^\circ\text{C}$  с перемешиванием магнитной мешалкой и под потоком азота. Ход реакции контролируют ТСХ ( $\text{SiO}_2$ , н-гексан/ $\text{EtOAc}$ , 3:2). Первое пятно, имеющее  $R_f=0,28$ , соответствует сложному эпоксиэфиру 7,10-бис-(ТХА)-10-ДАБ III. Второе пятно, имеющее  $R_f=0,15$ , соответствует 7,10-бис-(ТХА)-10-ДАБ III. Через 3 часа смесь охлаждают и суспендированное твердое вещество отфильтровывают. Темно-желтый осадок промывают  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : оставшееся белое твердое вещество представляет собой ДЦМ. Объединенные органические фракции концентрируют и полученное в результате твердое вещество подвергают флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , н-гексан/ $\text{EtOAc}$ , 3:2). Получают 0,63 г (2'R,3'R)-7,10-бис-трихлорацетил-10-деацетилбаккатиин III-13-(3'-фенил-2,3'-эпоксипропионата).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{м.д.}}$  = 1,12 (с, 3H, Me), 1,14 (с, 3H, Me), 1,76-1,60 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{-H} + \text{OH}$ ), 1,81 (с, 3H, Me), 1,88 (с, 3H, Me), 2,04-1,98 (м, 2H,  $\text{C}_{14}\text{-H}$ ), 2,41 (с, 3H, Me), 2,69 (ддд, 1H,  $J_1=14,5$  Гц,  $J_2=9,3$  Гц,  $J_3=7,3$  Гц,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 3,89 (д, 1H,  $J=7,2$  Гц,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3,98 (д, 1H,  $J=4,0$  Гц,  $\text{C}_2'\text{-H}$ ), 4,14 (д, 1H,  $J=8,0$  Гц,  $\text{C}_{20}\text{-H}$ ), 4,32 (д, 1H,  $J=8,0$  Гц,  $\text{C}_{20}\text{-H}$ ), 4,34 (д, 1H,  $J=4,0$  Гц,  $\text{C}_3'\text{-H}$ ), 4,97 (д, 1H,  $J=7,6$  Гц,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 5,70-5,62 (м, 2H,  $\text{C}_7\text{-H} + \text{C}_2\text{-H}$ ), 6,05 (дт, 1H,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=1,0$  Гц,  $\text{C}_{13}\text{-H}$ ), 7,52-7,30 (м, 7H, ArH), 6,39 (с, 1H,  $\text{C}_{10}\text{-H}$ ), 7,45 (м, 1H, ArH), 7,99 (м, 1H, ArH);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{м.д.}}$  =

10,9; 15,1; 20,8; 22,6; 26,3; 32,5; 35,6; 43,1; 46,7; 55,9; 56,5; 58,0; 70,8; 74,2;  
76,4; 78,6; 78,9; 80,5; 83,5; 89,5; 89,6; 126,8; 128,8; 129,0; 129,1; 129,4; 130,2;  
131,5; 132,5; 134,2; 143,3; 160,6; 161,1; 166,3; 167,0; 170,3; 199,5.

Пример VII - синтез (2'R,3'R)-10-деацетил-баккатин III-13-(3'-фенил-2',3'-эпоксипропионата)

В 25 мл круглодонной колбе в 3 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  суспендируют 0,174 г (0,18 ммоль, 1,0 экв.) (2'R,3'R)-7,10-бис-(ТХА)-10-ДАБ III-13-(3'-фенил-2',3'-эпоксипропионата). Полученную в результате суспензию охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и к ней по каплям при интенсивном перемешивании магнитной мешалкой добавляют 0,24 мл (0,36 ммоль, 2,0 экв.) 1,57 М водного раствора  $\text{NH}_3$ . Реакцию проводят в течение 15 мин при  $0^\circ\text{C}$ , в течение которых суспензия становится зеленовато-желтой. После этого смесь нагревают до комнатной температуры, и она реагирует в течение дополнительных 5 мин до полного растворения осадка, приводя к получению прозрачного зеленовато-желтого раствора. Полное исчезновение исходных соединений контролируют ТСХ ( $\text{SiO}_2$ , н-гексан/ $\text{EtOAc}$ , 3:2), которая дает одно пятно на основе. Реакционную смесь разбавляют  $\text{H}_2\text{O}$ , получая молочно-белый раствор, из которого экстрагируют органическую фазу (3 экстракции)  $\text{AcOEt}$  (при добавлении органического растворителя образуется эмульсия, которую разрушают растворением в ней  $\text{NaCl}$ ). Объединенные органические фазы сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и растворитель выпаривают. Получают 0,194 г белого порошка (2'R,3'R)-10-деацетилбаккатин III-13-(3'-фенил-2',3'-эпоксипропионата).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{м.д.}}$  = 1,05 (с, 3H, Me), 1,09 (с, 3H, Me), 1,71 (с, 3H, Me), 1,72 (д, 3H,  $J_1=1,2$  Гц, Me), 1,83 (м, 1H, C6-H), 1,95 (д, 2H,  $J=8,8$  Гц, C14-H<sub>2</sub>), 2,34 (с, 3H, Me), 2,58 (ддд, 1H,  $J_1=14,6$  Гц,  $J_2=9,9$  Гц,  $J_3=6,9$  Гц, C6-H), 3,85 (д, 1H,  $J=7,3$  Гц, C3-H), 3,95 (д, 1H,  $J=4,4$  Гц, C2'-H), 4,14 (д, 1H,  $J=8,4$  Гц, C20-H), 4,22 (дд, 1H,  $J_1=11,3$  Гц,  $J_2=6,6$  Гц, C7-H), 4,27 (д, 1H,  $J=8,4$  Гц, C20-H), 4,31 (д, 1H,  $J=4,4$  Гц, C3'-H), 4,95 (д, 1H,  $J=8,8$  Гц, C5-H), 5,16 (с, 1H, C10-H), 5,59 (д, 1H,  $J=7,3$  Гц, C3-H), 5,99 (дт, 1H,  $J_1=8,8$  Гц,  $J_2=1,2$  Гц, C7-H), 7,30-7,50 (м, 7H, аром), 7,60-7,70 (м, 1H, аром), 7,90-8,00 (м, 1H, аром).

Пример VIII - синтез (2'R,3'R)-баккатин III-13-(3'-фенил-2',3'-эпоксипропионата)  
К раствору (2'R,3'R)-10-деацетилбаккатин III-13-(3'-фенил-2',3'-эпоксипропионата) (138 мг) в 3 мл сухого тетрагидрофурана добавляют 7,3 мг  $\text{SeCl}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  и 0,073 мл уксусного ангидрида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов, в течение которых реакционная смесь становится гомогенной. Добавляют 1 г льда, продолжая перемешивание в течение 1 часа. Органический растворитель выпаривают под вакуумом и остаток разбавляют 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат откачкой вакуумным насосом в течение 18 часов. Полученный в результате продукт (белый порошок, 130 мг) имеет следующие характеристики:

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{м.д.}}$  = 1,05 (с, 3H, Me), 1,09 (с, 3H, Me), 1,71 (с, 3H, Me), 1,72 (д, 3H,  $J_1=1,2$  Гц, Me), 1,83 (м, 1H, C6-H), 1,95 (д, 2H,  $J=8,8$  Гц, C14-H<sub>2</sub>), 2,34 (с, 3H, Me), 2,58 (ддд, 1H,  $J_1=14,6$  Гц,  $J_2=9,9$  Гц,  $J_3=6,9$  Гц, C6-H), 3,85 (д, 1H,  $J=7,3$  Гц, C3-H), 3,95 (д, 1H,  $J=4,4$  Гц, C2'-H), 4,14 (д, 1H,  $J=8,4$  Гц, C20-H), 4,22 (дд, 1H,  $J_1=11,3$  Гц,  $J_2=6,6$  Гц, C7-H), 4,27 (д, 1H,  $J=8,4$  Гц, C20-H), 4,31 (д, 1H,  $J=4,4$  Гц, C3'-H), 4,95 (д, 1H,  $J=8,8$  Гц, C5-H), 5,59 (д, 1H,  $J=7,3$  Гц, C3-H), 5,65 (дд, 1H,  $J_1=10,7$  Гц,  $J_2=7,33$  Гц, C7-H), 6,34 (с, 1H, C10-H), 7,30-7,50 (м, 7H, аром), 7,60-7,70 (м, 1H, аром), 7,90-8,00 (м, 1H, аром).

Пример IX - синтез (2'R,3'R)-баккатин III-13-(3'-азидо-2'-гидрокси-3'-фенилпропионата)  
В 25 мл одногорлой круглодонной колбе, оборудованной магнитной мешалкой, при  $25^\circ\text{C}$  в 5 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  суспендируют 0,17 г (0,45 ммоль, 1 экв.) (2'R,3'R)-баккатин III-13-(3'-фенил-2',3'-эпоксипропионата). Последовательно добавляют 0,63 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,23 мл  $\text{HCOONa}$  и 0,36 г (5,5 ммоль, 12,5 экв.) азидата натрия. Смесь нагревают до  $50^\circ\text{C}$  и ход реакции контролируют ТСХ ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$ , 12,0:2,0:0,3). Реакционная смесь после 46 час имеет желто-коричневую окраску с белым осадком (непрореагировавший

NaN<sub>3</sub>). Добавляют H<sub>2</sub>O (10 мл) и осажденное молочно-белое твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и затем AcOEt. Разделяют на две фазы, водную три

5 раза экстрагируют AcOEt и объединенные органические фазы концентрируют и сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и растворитель выпаривают, получая 0,20 г желтовато-белого порошка.

Полученное в результате неочищенное вещество чистят флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc/MeOH, 12:2:0,3), получая 0,140 г (2'R,3'R)-баккатин III-13-(3'-азидо-2'-

гидроксид-3'-фенилпропионата).

Соединение имеет такие же спектроскопические характеристики, как соединение, полученное в примере III.

10 ПРИМЕР А: 10-деацетил-7,10-бистрихлорацетилбаккатин III 10-DAB III (10 г, 18,38 ммоль) суспендируют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 мл), добавляют ДМАР (220 мг, 1,4 ммоль, 0,1 экв.) и смесь охлаждают до 0°C на ледяной бане. Затем добавляют Et<sub>3</sub>N (10,26 мл, 73,6 ммоль, 4 экв.) и, сразу после этого, добавляют Cl<sub>3</sub>COCl (4,12 мл, 36,8 ммоль, 2 экв.) в

струе азота за 5 мин, поддерживая температуру ниже 10°C. После завершения добавления

15 смесь оставляют при перемешивании на ледяной бане в течение 15 мин, затем баню удаляют и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Через 1 ч реакцию контролируют ТСХ (AcOEt 2/н-гексан 3, Rf 10-ДАБ 111=0,05, Rf 7,10-

бистрихлорацетил-10-ДАБ 111=0,26) и добавляют Cl<sub>3</sub>CCOCl (1 мл, 0,5 экв.).

Перемешивание поддерживают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем смесь

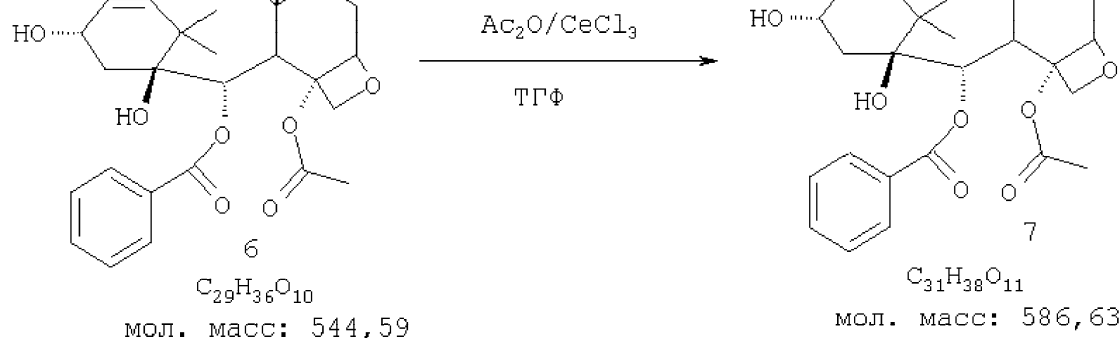
20 выливают в химический стакан, содержащий 160 г измельченного льда, перемешивая при комнатной температуре до уравнивания (приблизительно 1 ч). После этого водную фазу отделяют и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×40 мл). Объединенные органические фазы

промывают 1N HCl (20 мл), затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, получая бледно-желтое твердое вещество (16,5 г), у которого после

25 кристаллизации: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> C5,8); ИК(KBr) 3517, 1771, 1728, 1240, 981, 819, 787, 675 см<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц): δ 8,11 (Bz, C), 7,46 (Bz, BV'), 6,50 (с, H-10), 5,72 (м, H-7, H-29), 5,02 (д, J=8 Гц, H-5), 4,95 (8 м, H-13), 4,37 (д, J=8 Гц, H-20a), 4,18 (д, J=8 Гц, H-20b), 4,02 (д, J=6 Гц, H-3), 2,32 (с, 4-Ac), 2,22 (с, H-18), 1,91 (с, H-

30 19), 1,25 и 1,11 (с, H-16, H-17), 1,94 (м, H14α), 1,89 (м, H14β).

ПРИМЕР В: Получение баккатина-III (7):



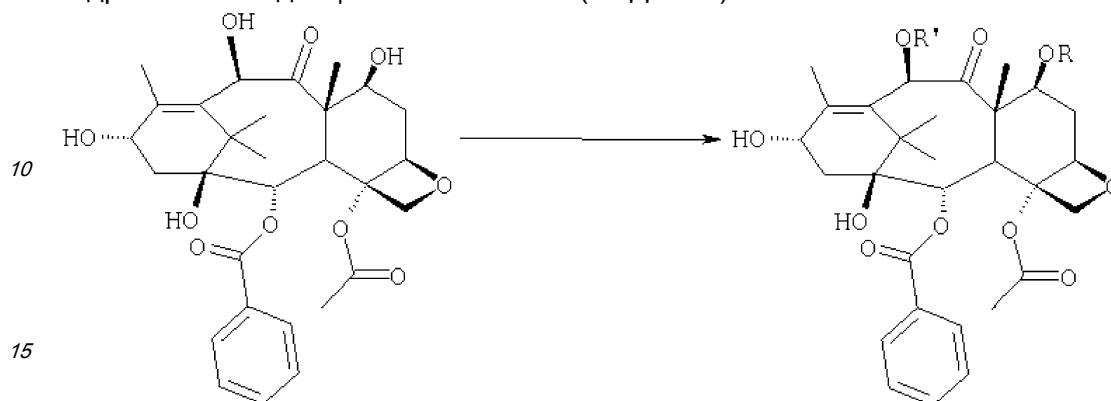
45 К суспензии 10-деацетилбаккатина-III (6,382 г, 70 ммоль) в свежеперегнанном сухом ТГФ (350 мл) и уксусном ангидриде (26,5 мл, 280 ммоль) добавляют CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (2,62 г, 7,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч реакционная смесь становится однородной, но согласно ТСХ реакция была завершена. Таким образом, перемешивание продолжают в течение ночи при комнатной температуре. В этот момент не остается исходного вещества, в то время как

50 некоторое количество продукта выкристаллизовывается. Смесь гасят ледяной водой (100 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют на роторном испарителе для удаления ТГФ и затем выливают в ледяную воду (200 мл). Осажденное твердое вещество фильтруют, промывают водой (2×250 мл) и сушат в вакуумной печи над

$P_2O_5$  в течение ночи. Выход соединения 7 составляет 41,0 г (100%),  $^1H$ -ЯМР-6.

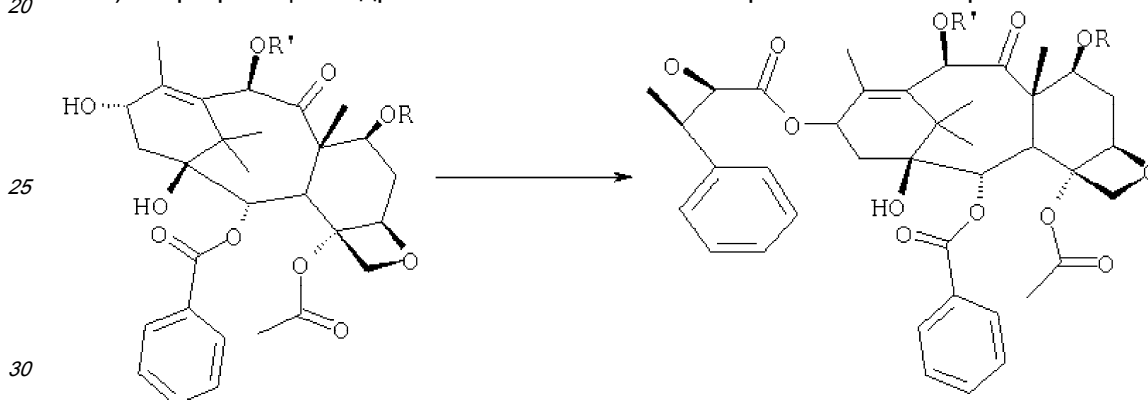
# Формула изобретения

1. Способ получения паклитаксела, который включает следующие стадии: а) защиты гидроксильных групп 10-деацетилбаккатина III (10-ДАБ III) в 7- и 10-положениях

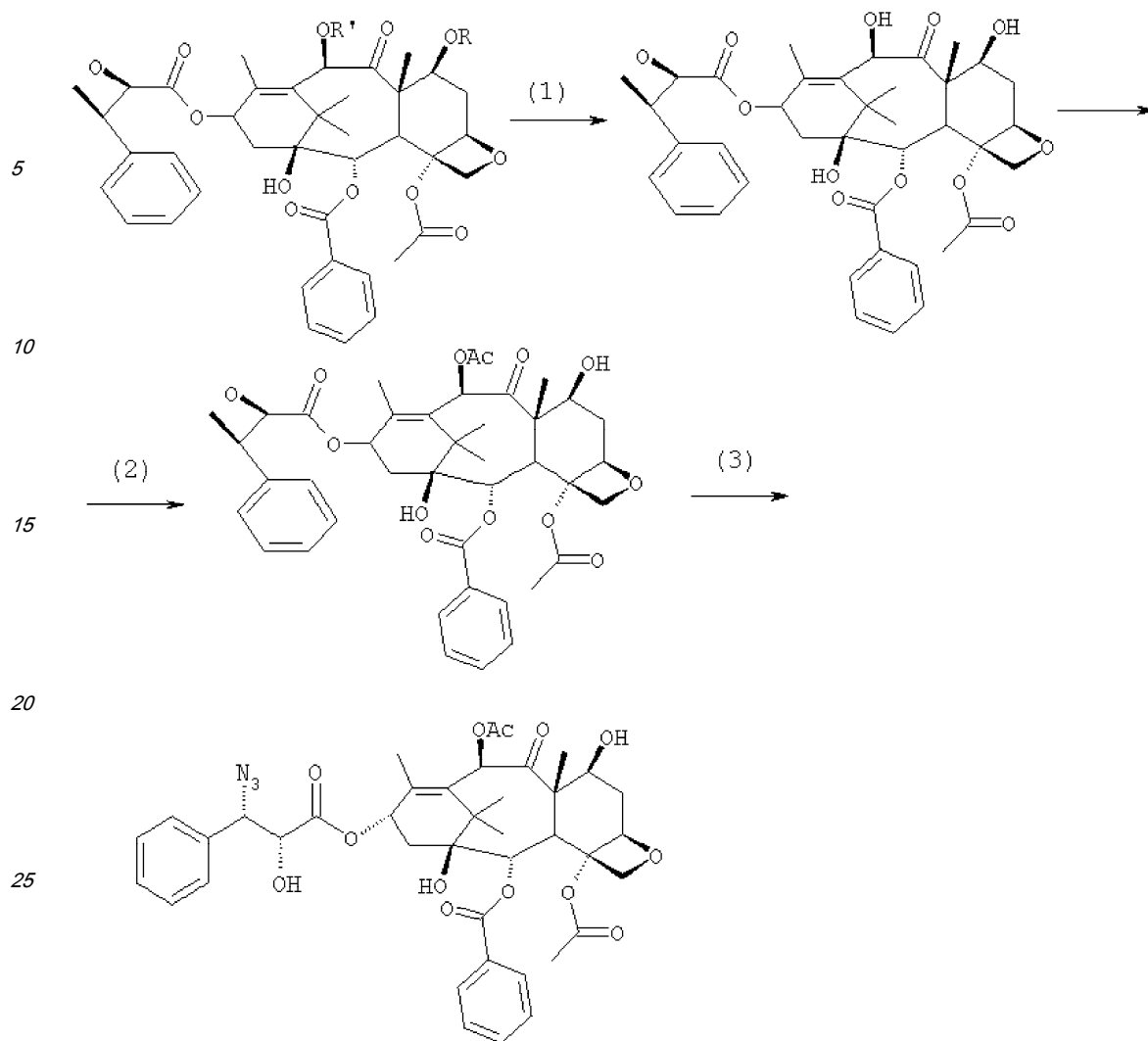


где  $R=R'$  = трихлорацетил, или  $R' =$  ацетил, а  $R$  выбран из третбутоксикарбонила и трихлорацетила,

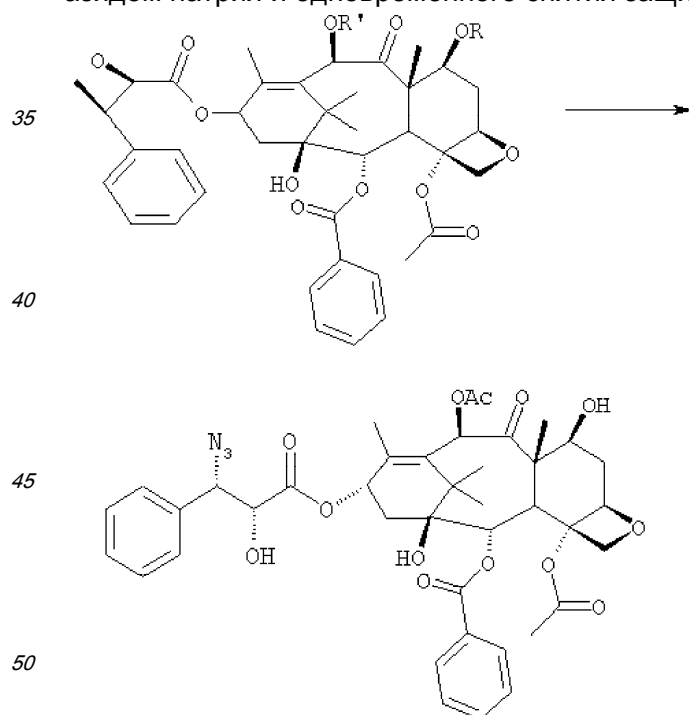
б) этерификации гидроксила в 13-положении 3-фенил-2-эпоксипропионовой кислотой



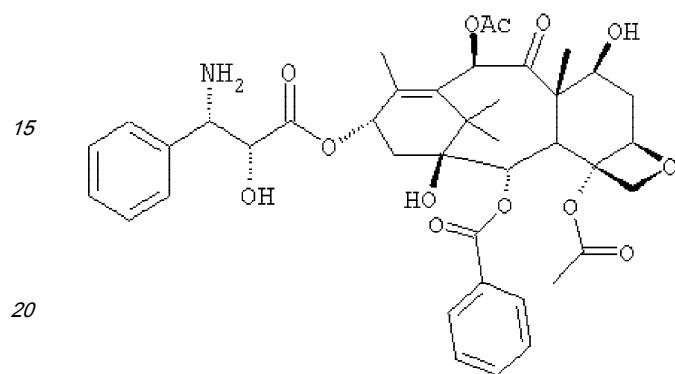
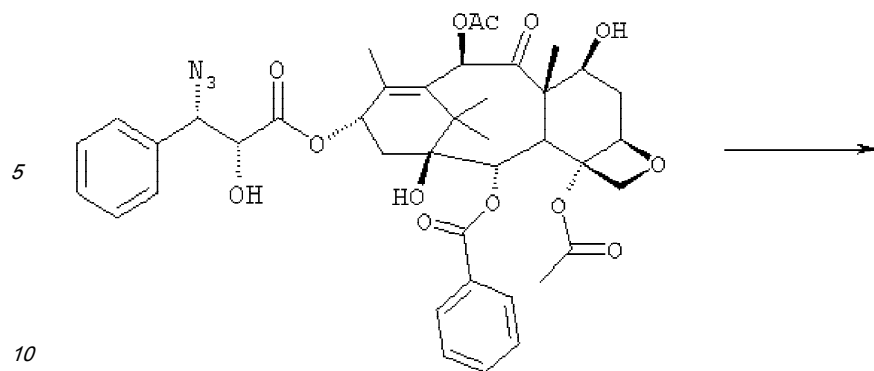
с) удаления защитных групп в положениях 7 и 10 (1), если они обе представляют собой трихлорацетильные группы, с последующим селективным ацетилированием в 10-положении (2) и раскрытием эпоксида азидом натрия (3),



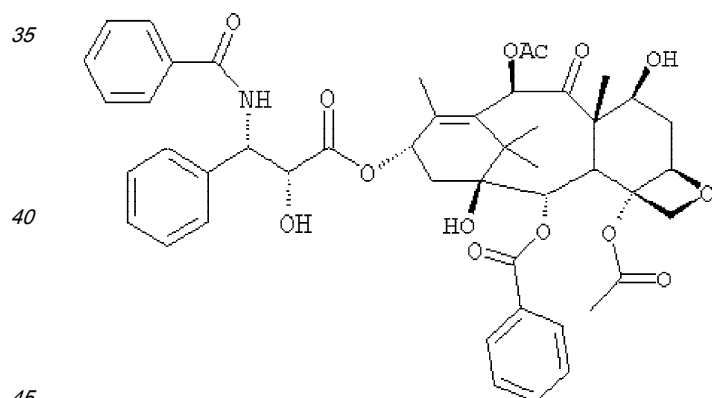
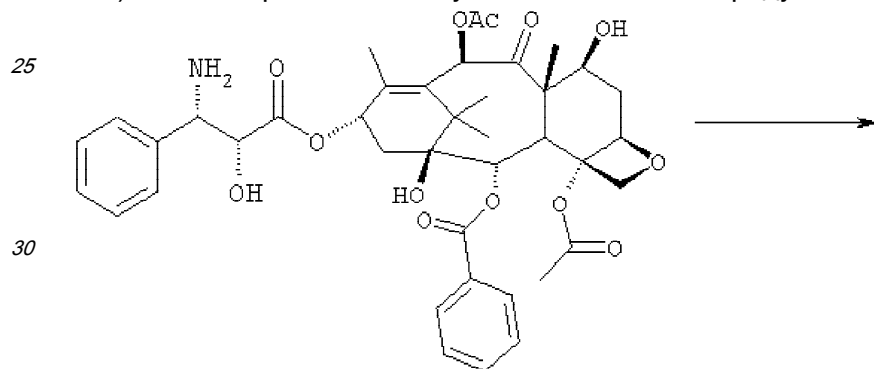
или, альтернативно, с') если R'= ацетил и R= трихлорацетил, раскрытия эпоксида азидом натрия и одновременного снятия защиты в положении 7



d) восстановления азидогруппы в аминогруппу



е) бензоилирования с получением конечного продукта



2. Способ по п.1, где 10-ДАБ III защищают в 7- и 10-положениях трихлорацетильной группой путем взаимодействия с трихлорацетилхлоридом в метиленхлориде в присутствии триэтиламина и каталитических количеств 4-диметиламинопиридина (ДМАП).

3. Способ по п.1, где 10-ДАБ III сначала ацетируют в 10-положении реакцией с уксусным ангидридом в присутствии солей церия, скандия или иттербия, а затем защищают гидроксил в 7-положении третбутоксикарбонильной или трихлорацетильной группой.

4. Способ по п.1, где гидроксил в положении 13 этерифицируют аммонийной солью фенил-2-эпоксипропионовой кислоты в толуоле в присутствии дициклогексилкарбодиимида

(ДЦК), ДМАП и п-толуолсульфокислоты.

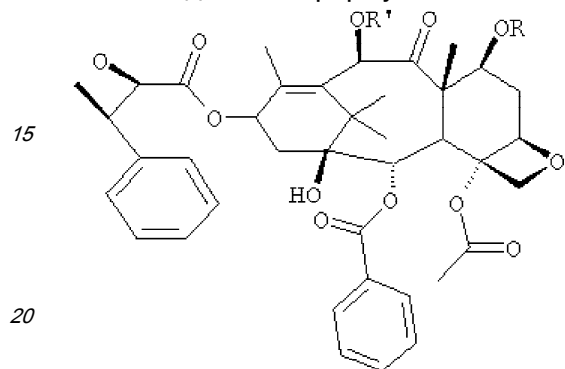
5. Способ по п.1, где защитные группы  $R=R'$  = трихлорацетил удаляют гидроксидом аммония.

6. Способ по п.1, где эпоксид раскрывают  $\text{NaN}_3$  в водном метаноле в присутствии метилформиата.

7. Способ по п.1, где азид восстанавливают до амина водородом на катализаторе или  $\text{PPh}_3$ .

8. Способ по п.1, где бензоилирование на последней стадии проводят бензойным ангидридом одновременно с восстановлением либо впоследствии на выделенном восстановленном продукте бензоилхлоридом в присутствии карбоната калия.

9. Соединения формулы



где R и R' являются таким, как определено в п.1, или водородом, в качестве промежуточных продуктов.