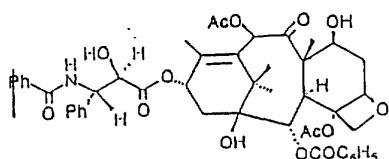


### Область техники

Данное изобретение относится к полусинтезу таксола с использованием в качестве основы защищенного баккатина III, который этерифицируют кислотой с подходящей защищенной боковой цепью с получением промежуточного продукта, который можно затем ацилировать и удалить защитные группы с получением паклитаксела.

### Предпосылки создания изобретения

Химическое соединение, называемое в литературе таксолем и позднее "паклитакселом", было одобрено для химиотерапевтического лечения нескольких различных разновидностей опухолей, и клинические испытания указывают на то, что паклитаксел обещает широкий спектр сильной антилейкемической и ингибирующей опухоли активности. Паклитаксел является встречающимся в природе таксановым дитерпеноидом, имеющим формулу:



Формула 1

Хотя молекула паклитаксела найдена в нескольких видах тисса (род *Taxus*, семейство *Taxaceae*), концентрация этого соединения очень низка. Соединение паклитаксел, конечно, построено на основе скелета баккатина III, и имеется множество других таксановых соединений, таких как баккатин III, цефаломанин, 10-деацетилбаккатин III и т.д., некоторые из которых легче экстрагируются с более высокими выходами из тиссовой древесины.

Специалисты в органической химии затратили значительное время и средства при попытке синтезировать молекулу паклитаксела. Частичный синтез паклитаксела требует удобного доступа к хиральной, нерацемической боковой цепи и производным, богатого природного источника баккатина III или близко родственных дитерпеноидных веществ и эффективных способов соединения указанных двух "блоков". Этерификация этих двух блоков или звеньев затруднена вследствие труднодоступного С-13-гидроксила баккатина III, расположенного в пределах вогнутой области полусферического скелета таксана. Например, Greene and Gueritte-Voegelein сообщают только о 50% превращении после 100 ч проведения одного частичного (неполного) синтеза паклитаксела. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 5917.

Перспективный способ получения значительных количеств соединения паклитаксела, который был предложен, включает полусинтез паклитаксела путем присоединения боковой цепи А-кольца к положению С-13 природной

основы баккатина III, производной из разных таксанов, присутствующих в тиссе. Смотри Denis et al., a "Highly Efficient, Practical Approach to Natural Taxol", *Journal of the American Chemical Society*, page 5917 (1988). В этой статье описан частичный синтез паклитаксела из 10-деацетилбаккатина III.

В патенте США № 4 929 011, выданном 8 мая 1990 Denie et al, под названием "Способ получения таксола", описан полусинтез паклитаксела конденсацией кислоты с (2R,3S)-боковой цепью (защищенной гидроксизащитной группой у С2') с таксановым баккатинном III (защищенным у С-7 гидроксизащитной группой). Продукт конденсации затем обрабатывают для удаления гидроксизащитных групп. Гидроксизащитной группой у основы баккатина III является, например, триметилсилильный или триалкилсилильный радикал.

Альтернативный полусинтез паклитаксела описан в находящейся одновременно на рассмотрении заявке на патент Соединенных Штатов № 08/357 507 на имя Swindell et al. В данной заявке описан полусинтез паклитаксела из основы баккатина III конденсацией с другой боковой цепью, где С3' атом азота защищен в виде карбамата. Боковая цепь А-кольца Swindell предпочтительно защищена бензилоксикарбонилем (БОК). После этерификации защитную группу БОК удаляют и заменяют группой PhCO, что приводит к образованию паклитаксела. Данный процесс дает более высокие выходы, чем описанный у Denis et al. В заявке на патент Swindell et al., № 08/357 507, предпочтительные маскирующие группы выбирали из трихлорэтоксиметила или трихлорэтоксикарбонила. Бензилоксиметил (БОМ), однако, описан как возможная гидроксизащитная группа боковой цепи для 3-фенилизосериновой боковой цепи, но согласно способам, описанным там, защитная группа БОМ не могла быть удалена из более затрудненного С-2'-гидроксила в присоединенной 3-фенилизосериновой боковой цепи. По этой причине использование БОМ-защищенной боковой цепи широко не исследовали.

В патенте Соединенных Штатов № 4 924 012, выданном Colin et al. 8 мая 1990, описан способ получения производных баккатина III и 10-деацетилбаккатина III конденсацией кислоты с производным баккатина III или 10-деацетилбаккатина III с последующим удалением защитных групп водородом. Несколько синтезов TAXOTERE® (зарегистрирован Rhone-Poulenc Sante) и родственных соединений описаны в *Journal of Organic Chemistry*: 1986, 51, 46; 1990, 55, 1957; 1991, 56, 1681; 1991, 56, 6939; 1992, 57, 4320; 1992, 57, 6387 И 1993, 58, 225; в патенте США № 5 015 744, выданном Holton 14 мая 1991, также описан такой синтез.

### Краткое описание изобретения

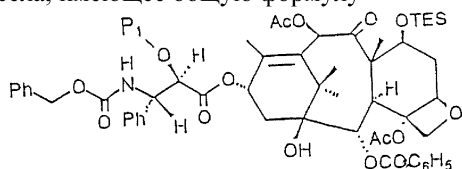
Объектом настоящего изобретения является новое промежуточное соединение, которое

можно использовать для полусинтеза паклитаксела.

Другим объектом настоящего изобретения является новый способ для получения промежуточных соединений, которые можно использовать для полусинтеза паклитаксела.

Еще одним объектом настоящего изобретения является предшественник и способ его получения, которые можно использовать в эффективном и приемлемом по стоимости полусинтезе паклитаксела.

В соответствии с настоящим изобретением предложено промежуточное соединение паклитаксела, имеющее общую формулу



где  $P_1$  представляет гидрирующуюся (способную удаляться гидрированием) бензильную защитную группу. Эту гидрирующуюся бензильную защитную группу предпочтительно выбирают из группы, включающей бензилоксиметил и бензил. Настоящее изобретение относится также к способу получения описанного выше промежуточного продукта паклитаксела конденсацией N-БОК-защищенной, C-2'-гидроксил-бензилзащищенной (2R,3R)-3-фенилизосериновой боковой цепи с C-7-ТЭС-защищенным баккатином III. Эту конденсацию предпочтительно проводят в присутствии диалкилкарбодимида, который предпочтительно может быть выбран из группы, включающей диизопропилкарбодимид и диметилкарбодимид. Когда диалкилкарбодимидом является диизопропилкарбодимид, конденсацию предпочтительно проводят в присутствии диметиламинопиридина (ДМАП) в растворе толуола. Конденсацию проводят при температуре около  $80^\circ\text{C}$  в течение интервала времени от трех до пяти часов. Конденсацию можно также проводить в присутствии ДМАП и продукт конденсации промывают либо этиловым эфиром, либо метилтрет-бутиловым эфиром. После этого объединенные органические фазы можно промыть 5% хлористоводородной кислотой, водой и соевым раствором. Органическую фазу можно отделить, сушить и концентрировать в вакууме и полученный остаток, растворенный в смеси этилацетат/гексан, пропустить через слой силикагеля. Элюат можно затем концентрировать для получения целевого связанного продукта.

Эти и другие цели настоящего изобретения станут более понятными из рассмотрения следующего далее подробного описания примеров осуществления изобретения.

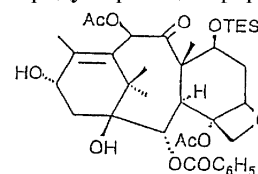
#### Подробное описание вариантов осуществления изобретения

Настоящее описание в общем относится к химическому способу эффективного получения

паклитаксела, промежуточным продуктам и его предшественникам. Более конкретно, настоящее изобретение относится к полусинтезу паклитаксела этерификацией (подходящим образом защищенных) 3-фенилизосериновых кислот, имеющих гидрирующиеся бензильные защитные группы в положении C-2', с получением C-13-гидроксил 7-О-защищенного баккатиона III. В частности, в настоящем изобретении используют защиту в C-7-положении триэтилсилилом (ТЭС). Описанный здесь общий способ включает получение C-7-ТЭС-баккатиона III, получение подходящим образом защищенной 3-фенилизосериновой кислоты, имеющей гидрирующуюся бензильную защитную группу у C-2', конденсацию этих двух соединений и последующее удаление защитных групп и ацилирование продукта конденсации с образованием паклитаксела.

A. Получение C-7-ТЭС-защищенного баккатиона III.

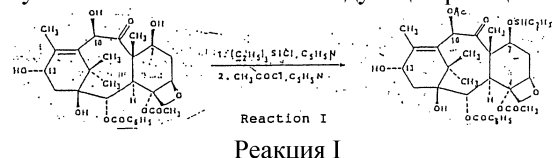
В качестве исходной точки в полусинтезе паклитаксела в соответствии с примером осуществления по настоящему изобретению необходимо обеспечить структуру баккатиона III, к которой можно присоединить боковую цепь, являющуюся аналогом боковой цепи паклитаксела. В соответствии с настоящим изобретением предпочтительно, чтобы эта структура была в форме структуры основного баккатиона III, которая защищена в C-7-положении ТЭС-защитной группой. Особенно желательно получить промежуточный продукт реакции формулы



Формула 2

Это соединение формулы 2 можно в дальнейшем называть ТЭС-защищенным баккатином III, и его получение можно выполнить различными путями, описанными в литературе.

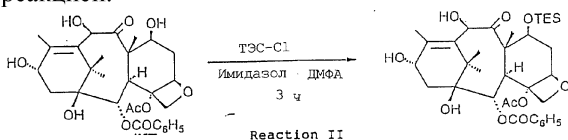
Один такой путь описан в Denis et al., "A Highly Efficient, Practical Approach to Natural Taxol, Journal of the American Chemical Society, p. 5917 (1988). Здесь 10-деацетилбаккатион III сначала превращают в C-7-ТЭС-защищенный 10-деацетилбаккатион III и затем C-7-ТЭС-защищенный 10-деацетилбаккатион III превращают в C-7-ТЭС-защищенный баккатион III ацилированием соединения в положение C-10. C-7-ТЭС-защищенный 10-деацетилбаккатион III получают в соответствии со следующей реакцией:



Реакция I

10-Деацетилбаккатин III реагирует с большим избытком ТЭС-Cl и пиридином с получением С-7-ТЭС-защищенного 10-деацетилбаккатина III. Продукт затем ацилируют, используя избыток ацетилхлорида и пиридин, получая С-7-ТЭС-баккатин III.

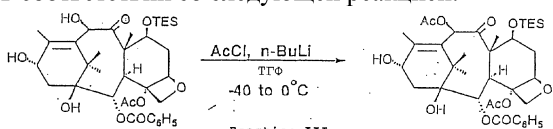
Альтернативно, С-7-ТЭС-защищенный баккатин III можно эффективно получить в соответствии с методикой, описанной в Kant et al. "A Chemo Selective Approach To Functionalize the C-10 Position of 10-deacetylbaecatin III Synthesis and Biological Properties of Novel C-10 Taxol® Analogs", Tetrahedron Letters, Vol. 35, No 31, TP5543-5546 (1994). Как описывается в этой статье, С-7-ТЭС-защищенный С-10-гидроксибаккатин III можно получить в соответствии с реакцией:



Реакция II

Имидазол добавляют при перемешивании к раствору 10-деацетилбаккатина III в диметилформамиде (DMF) в атмосфере азота. Затем по каплям в течение приблизительно пяти минут добавляют триэтилсилилхлорид (ТЭС-Cl). Полученный раствор перемешивают или иным образом умеренно активируют в течение трех часов, после чего реакцию останавливают водой и экстрагируют двумя частями либо диэтилового эфира, либо метил-трет-бутилового эфира и объединенные органические слои смешивают и промывают четырьмя порциями воды и одной порцией солевого раствора. Органический и водный слои затем разделяют и органический слой сушат и концентрируют в вакууме с образованием сырого твердого продукта. Сырой твердый продукт затем перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан, получая 10-гидрокси-С-7-ТЭС-баккатин III.

Затем С-10-гидрокси-С-7-ТЭС-баккатин III ацилируют с получением С-7-ТЭС-баккатина III в соответствии со следующей реакцией:



Реакция III

С-10-Гидрокси-С-7-ТЭС-баккатин III растворяют в безводном тетрагидрофуране (ТГФ) и раствор охлаждают в атмосфере азота до температуры ниже  $-20^{\circ}\text{C}$ . По каплям добавляют *n*-бутиллитий (1,6 М в гексане) и смесь перемешивают при пониженной температуре в течение приблизительно пяти минут. Затем по каплям добавляют ацетилхлорид и смеси нагревают до  $0^{\circ}\text{C}$  в течение пяти минут и затем перемешивают при этой температуре в течение приблизительно одного часа. Реакцию затем останавливают водой и концентрируют в вакууме, после

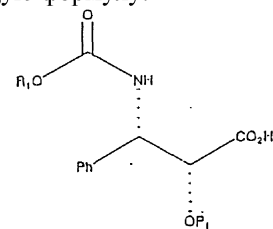
чего остаток растворяют в этилацетате и промывают один раз водой и затем солевым раствором. Органический слой может быть затем осушен и сконцентрирован в вакууме и остаток перекристаллизован из смеси этилацетат/гексан с получением С-7-ТЭС-баккатин III в виде белого твердого вещества.

Выбранным электрофилом является AcCl. В этой статье сообщается, что выход С-7-ТЭС-баккатина III составил 90%.

Альтернативно, С-7-ТЭС-защищенный баккатин III можно, конечно, получить непосредственно из баккатина III вместо пути, описанного выше для получения из 10-деацетилбаккатина III.

В. Получение N-карбамат-защищенной, С-2'-гидроксибензилзащищенной (2R,3S)-3-фенилизосериновой боковой цепи А-кольца.

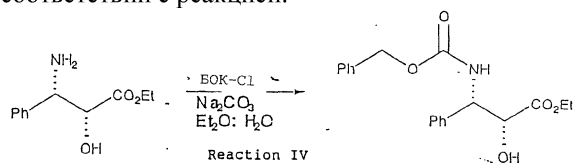
Вторым предшественником, необходимым для полусинтеза паклитаксела по настоящему изобретению, являются N-карбаматзащищенная, С-2'-гидроксибензилзащищенная (2R,3S)-3-фенилизосериновая боковая цепь, имеющая общую формулу:



Формула 3

где  $R_1$  представляет алкил, олефиновую группу или ароматическую группу  $\text{PhCH}_2$  и  $P_1$  представляет гидрирующуюся бензильную защитную группу.

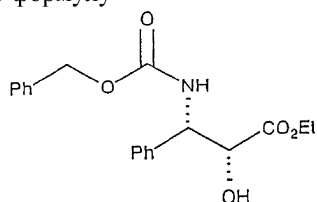
Предпочтительной, гидрирующейся бензильной защитной группой является бензилоксиметильная (БОМ) защитная группа, хотя считается, что подходящими являются также другие гидрирующиеся бензильные защитные группы, включая бензил. Предпочтительной N-карбаматной защитной группой является бензилоксикарбонил (БОК). Исходное соединение для получения желаемой боковой цепи представляет собой этиловый эфир (2R,3S)-3-фенилизосерина, из которого получают этиловый эфир N-БОК-защищенного (2R,3S)-3-фенилизосерина в соответствии с реакцией:



Реакция IV

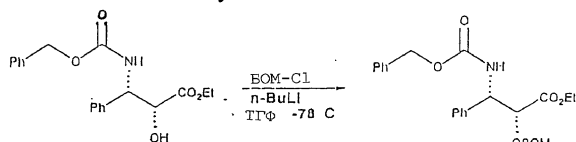
Этиловый эфир (2R,3S)-3-фенилизосерина альтернативно растворяли либо в смеси равных частей диэтилового эфира и воды или смеси равных частей метил-трет-бутилового эфира и

воды и раствор охлаждали до 0°C. Затем к раствору добавляли карбонат натрия и в течение около пяти минут по каплям добавляли бензилхлорформиат и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение приблизительно одного часа. После одного часа перемешивания раствор выливали в воду и экстрагировали, по желанию, метилхлоридом или этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток затем перекристаллизовали из смеси этилацетат/гексан с получением этилового эфира N-БОК-защищенного (2R,3S)-3-фенилизосерина, имеющего формулу



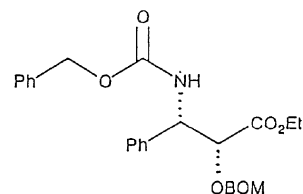
Формула 4

Этиловый эфир N-БОК-защищенного (2R,3S)-3-фенилизосерина затем защищали гидрирующей бензильной группой несколькими путями. Например, один путь получения желаемой, защищенной гидрирующимся бензилом боковой цепи следующий:



Реакция V

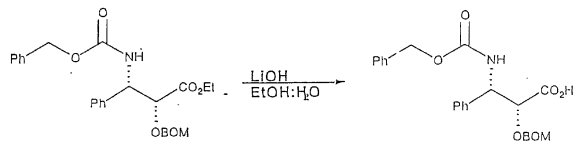
Этиловый эфир БОК-защищенного (2R,3S)-3-фенилизосерина растворяют в безводном ТГФ в атмосфере азота и охлаждают до пониженной температуры, такой как -40°C или -78°C, например, на бане сухой лед/ацетон и затем добавляют по каплям алкиллитиевый реагент, такой как n-буллитий, хотя желательно, чтобы алкиллитиевый реагент имел неразветвленную алкильную цепь. В любом случае реакцию лучше всего проводить при температуре, не выше 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение около десяти минут. Затем в течение около пяти минут по каплям добавляют бензильный хлорид (БОМ-Cl) и смесь перемешивают в течение приблизительно от двух до пяти часов при пониженной температуре. После этого раствор нагревают до 0°C и реакцию останавливают водой. Полученную смесь концентрируют в вакууме до получения остатка и этот остаток затем растворяют в этилацетате и промывают водой и соевым раствором. Органический слой можно затем сушить и концентрировать в вакууме и остаток перекристаллизовать из смеси этилацетат/гексан или хроматографировать с использованием смеси этилацетат/гексан с получением соединения:



Формула 5

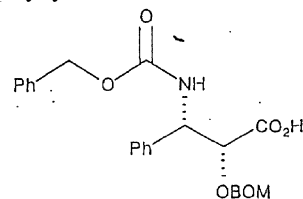
Другой путь получения соединения, соответствующего формуле 5, включает растворение этилового эфира N-БОК-(2R,3S)-3-фенилизосерина в безводном метилхлориде. После этого добавляют основание, третичный амин, такой как диизопропилэтиламин, вместе с БОМ-Cl и смесь кипятят с обратным холодильником в течение двадцати четырех часов. Хотя этот способ дает этиловый эфир N-БОК-защищенного [гидроксил]защищенного (2R,3S)-3-фенилизосерина, реакция протекает значительно медленнее, чем в предпочтительном способе, обсуждаемом выше.

В любом случае получаемый этиловый эфир защищенного (2R,3S)-3-фенилизосерина формулы 5, можно легко превратить в N-БОК-защищенный, C-2'-O-БОМ-защищенный (2R,3S)-3-фенилизосериновый промежуточный продукт (со свободным гидроксидом) по реакции:



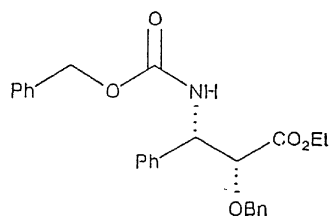
Реакция VI

Этиловый эфир защищенного (2R,3S)-3-фенилизосерина растворяют в смеси этанол/вода (отношение 8:1). К раствору добавляют гидроксид лития (или другой подходящий гидроксид щелочного металла) и полученную смесь перемешивают в течение приблизительно трех часов для омыления соединения. Смесь затем подкисляют (1н. HCl) и экстрагируют этилацетатом. Полученный органический слой отделяют, сушат и концентрируют в вакууме. Полученную кислоту затем выделяют для использования без дальнейшей очистки. Данный способ дает желаемую боковую цепь, имеющую общую формулу:



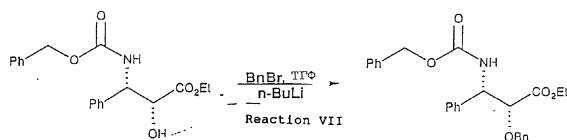
Формула 6

Сам бензил представляет еще один пример гидрирующейся бензильной защитной группы, которую можно использовать вместо БОМ. Соединение формулы



Формула 7

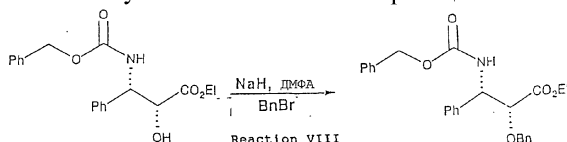
поэтому получали, как указано выше, с заменой БОМ-С1 на бензилбромид в реакции V, по реакции



Реакция VII

Этиловый эфир БОК-защищенного (2R,3S)-3-фенилизосерина растворяют в безводном ТГФ в атмосфере азота и охлаждают до пониженной температуры, такой как  $-40^{\circ}\text{C}$  или  $-78^{\circ}\text{C}$ , например, на бане сухой лед/ацетон и затем добавляют по каплям алкиллитиевый агент, такой как *n*-бутиллитий, хотя желательнее, чтобы алкиллитиевый агент имел алкильную часть с неразветвленной цепью. Полученную смесь перемешивают в течение приблизительно десяти минут. Затем по каплям добавляют бензилбромид (BnBr) в течение около пяти минут и смесь перемешивают в течение приблизительно от двух до пяти часов при пониженной температуре. После этого раствор нагревают до  $0^{\circ}\text{C}$  и реакцию останавливают водой. Полученную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка и этот остаток затем растворяют в этилацетате и промывают водой и соевым раствором. Органический слой можно затем сушить и концентрировать в вакууме и остаток перекристаллизовать из смеси этилацетат/гексан или хроматографировать с использованием смеси этилацетат/гексан, с получением соединения формулы 10.

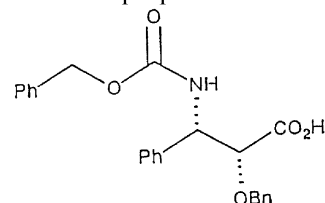
Альтернативно, соединение формулы 7 можно получить в соответствии с реакцией:



Реакция VIII

К перемешиваемому раствору NaH в безводном ДМФ в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляют соединение формулы 4, растворенное в ДМФ, в течение пяти минут. Смесь затем перемешивают при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение получаса. После этого времени по каплям в течение пяти минут добавляют бензилбромид (1,1 эквивалент) и реакционную смесь перемешивают в течение двух часов. Реакцию затем останавливают  $\text{H}_2\text{O}$ . После этого добавляют, по выбору, один из диэтилового

эфира и метил-трет-бутилового эфира. Органический слой затем промывают четырьмя порциями  $\text{H}_2\text{O}$ , соевым раствором и затем сушат и концентрируют в вакууме с получением соединения формулы 10. Соединение формулы 7 можно затем легко превратить в:

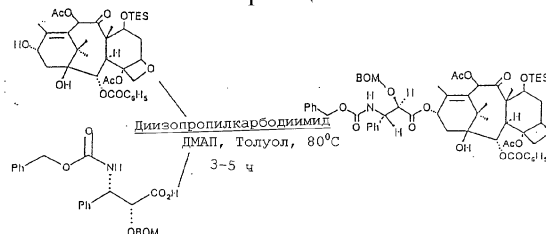


Формула 8

по реакции VI, указанной выше.

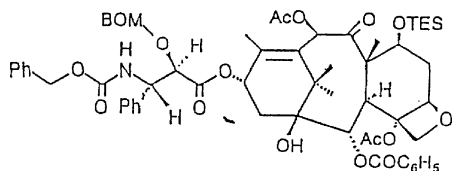
В. Конденсация С-7-ТЭС-защищенного баккатина III и боковой цепи.

Боковую цепь, обозначенную выше формулой 6 (или формулой 8), а также С-7-ТЭС-защищенный баккатин III можно теперь конденсировать снова различными путями. В качестве примера, эта конденсация может протекать в присутствии диизопропилкарбодиимида и диметиламинопиридина (ДМАП) в толуоле при  $0^{\circ}\text{C}$  в соответствии с реакцией:



Реакция IX

С-7-ТЭС-защищенный баккатин III (1 эквивалент) и кислотную боковую цепь формулы 9 (6 эквивалентов) растворяют в толуоле. К этой смеси добавляют ДМАП (2 эквивалент) и диизопропилкарбодиимид (6 эквивалентов) и полученную смесь нагревают при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение от трех до пяти часов. Следует заметить, однако, что диизопропилкарбодиимид можно заменить другими диалкилкарбодиимидами, причем одним примером является дициклогексилкарбодиимид (ДГКД). Затем раствор охлаждают до  $0^{\circ}\text{C}$  и выдерживают при этой температуре в течение двадцати четырех часов. После этого времени раствор фильтруют и остаток промывают либо этиловым эфиром, либо метил-трет-бутиловым эфиром. Объединенные органические фазы затем промывают хлористоводородной кислотой (5%), водой и, в заключение, соевым раствором. Органическую фазу отделяют, сушат и концентрируют в вакууме. Полученный остаток затем растворяют в смеси этилацетат/гексан и пропускают через слой силикагеля. Элюат затем концентрируют в вакууме с получением соединения:

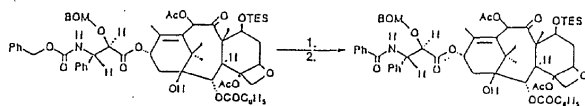


Формула 9

Г. Удаление защитных групп и ацилирование с образованием паклитаксела.

Соединение формулы 9 теперь можно превратить в паклитаксел удалением БОК-защитной группы и ацилированием боковой цепи, удалением ТЭС-защитной группы и удалением гидрирующей бензильной защитной группы. Было найдено несколько пригодных путей, хотя в общем, необходимо снять защиту в положении С-7 удалением ТЭС-защитной группы перед удалением положения С-2' гидрирующей бензильной защитной группы. Если ТЭС-защитную группу не удаляют первой, считается, что в лучшем случае трудно удалить гидрирующую защитную группу на более поздней стадии процесса.

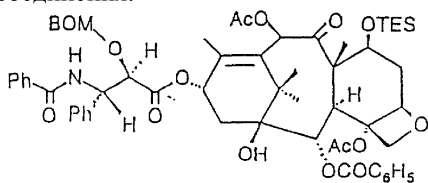
В любом случае в предпочтительном способе получения паклитаксела необходимо сначала удалить БОК-защитную группу по реакции:



1. Pearlman's Cat. 1 Atm [tPrOH].
2. Benzoyl Chloride, EtOAc, TEA.

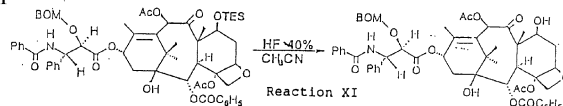
Реакция X

Связанный продукт формулы 9 растворяют в изопропанол, к которому добавляют катализатор Перлмэна. Получаемую смесь перемешивают при давлении водорода 1 Атм. в течение двадцати четырех часов. После этого смесь фильтруют через диатомовую землю и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток можно затем растворить в этилацетате или толуоле и добавить основание третичного амина, такое как триэтиламин. По каплям добавляют бензоилхлорид и смесь перемешивают в течение двух часов. Полученную смесь затем промывают разбавленным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой и, в заключение, соевым раствором. Полученную органическую фазу затем отделяют, сушат и концентрируют в вакууме с получением освобожденного от БОК-группы/ацилированного соединения:



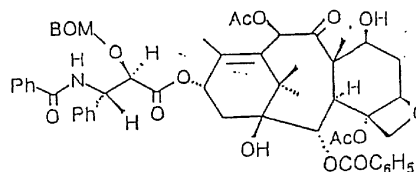
Формула 10

Затем соединение формулы 10 освобождают от защитной группы в положении С-7 по реакции:



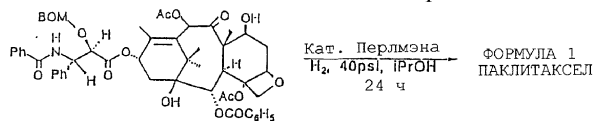
Реакция XI

Соединение формулы 10 растворяют в ацетонитриле ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) при  $0^\circ\text{C}$ . Затем добавляют фтористоводородную кислоту (40% водный раствор) и смесь перемешивают в течение десяти часов при поддержании  $0^\circ\text{C}$ . После этого смесь разбавляют этилацетатом, промывают насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой и, в заключение, соевым раствором. Органическую фазу отделяют, сушат и концентрируют в вакууме с получением освобожденного от защитной группы в положении С-7 продукта формулы:



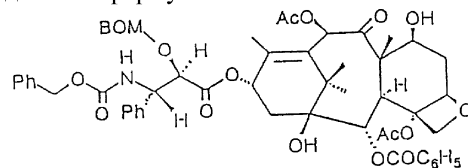
Формула 11

В заключение соединение формулы 11 освобождают от защитной группы в положении С-2' для удаления гидрирующей бензильной (БОМ) защитной группы и освобождения С-2'-гидроксигруппы, таким образом получая целевой паклитаксел. Это выполняют по реакции:



Реакция XII

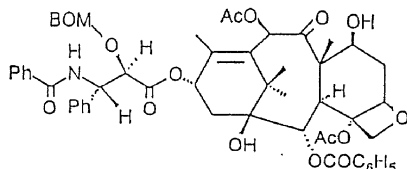
Альтернативно, соединение формулы 9 можно сначала растворить в  $\text{CH}_3\text{CN}$  при  $0^\circ\text{C}$  и для освобождения соединения от защитной группы в положении С-7 путем удаления ТЭС-защитной группы добавить фтористоводородную кислоту (40% водный раствор). Получают соединение формулы:



Формула 12

Затем БОК-защитную группу можно удалить способом, аналогичным способу, описанному выше. Соединение формулы 12 растворяют в изопропанол и добавляют катализатор Перлмэна вместе с трифторуксусной кислотой (ТФУК) (1 эквивалент). Смесь выдерживают

при 2,812 ат водорода, при комнатной температуре в течение приблизительно четырех дней. Таким образом, удаляют СВЗ-защитную группу и получают С-2'-БОМ-защищенное соединение паклитаксела в виде соли с ТФУК. Смесь фильтруют через диатомовую землю и концентрируют в вакууме. Затем к остатку добавляют основание и ацилирующий агент. Конкретно, соль ТФУК с С-2'-БОМ-защищенного соединения растворяют в пиридине и добавляют либо бензоилхлорид, либо бензойный ангидрид. Полученным продуктом является соединение формулы:



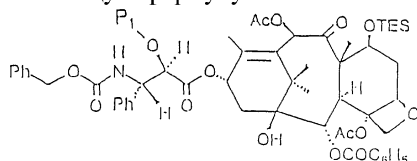
Формула 13

Соединение формулы 13 растворяют в изопропиловом спирте и помещают в аппарат Парра и добавляют катализатор Pearlman. Смесь гидрируют в течение двадцати четырех часов при 2,218 ат водорода. После этого смесь фильтруют через диатомовую землю и элюат концентрируют в вакууме. Остаток можно затем подвергнуть колоночной хроматографии по любой желательной методике или перекристаллизовать из смеси этилацетат/гексан для получения конечного продукта паклитаксела.

Таким образом, настоящее изобретение выше описано с помощью некоторых конкретных примеров осуществления настоящего изобретения. Однако, следует отметить, что несмотря на то, что объем настоящего изобретения определяется следующими далее пунктами формулы изобретения, составленными с учетом известного уровня техники, при осуществлении изобретения могут быть сделаны модификации или изменения без отступления от объема данного изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Промежуточное соединение для получения паклитаксела, где промежуточное соединение имеет общую формулу

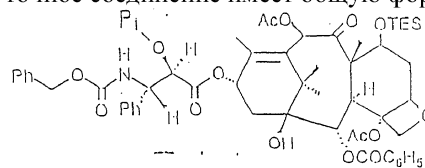


где  $P_1$  представляет собой гидрирующуюся бензильную защитную группу.

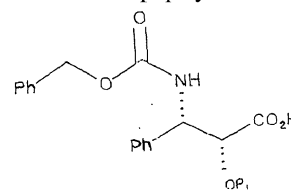
2. Промежуточное соединение паклитаксела по п.1, где гидрирующуюся бензильную за-

щитную группу выбирают из группы, включающей бензилоксиметил и бензил.

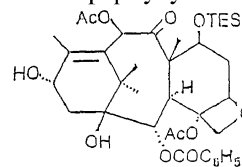
3. Способ получения промежуточного соединения для получения паклитаксела, где промежуточное соединение имеет общую формулу



где  $P_1$  представляет собой гидрирующуюся бензильную защитную группу, включающий конденсацию соединения формулы



где  $P_1$  представляет собой гидрирующуюся бензильную защитную группу, с аналогом баккатина III, у которого гидроксильная группа в положении  $C_7$  защищена триэтилсилилом, где аналог баккатина III имеет формулу



4. Способ по п.3, отличающийся тем, что конденсацию проводят в присутствии диалкилкарбодиимида.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что диалкилкарбодиимид выбирают из группы, включающей диизопропилкарбодиимид и диметилдиэтилкарбодиимид.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что в качестве диалкилкарбодиимида используют диизопропилкарбодиимид и конденсацию проводят в присутствии диметиламинопиридина в толуоле.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что конденсацию проводят при температуре около  $80^{\circ}\text{C}$  в течение от 3 до 5 ч.

8. Способ по п.3, отличающийся тем, что конденсацию проводят в присутствии диалкилкарбодиимида и диметиламинопиридина в толуоле при температуре около  $80^{\circ}\text{C}$  в течение от около 3 до около 5 ч.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что диалкилкарбодиимид выбирают из группы, включающей диизопропилкарбодиимид и диметилдиэтилкарбодиимид.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что в качестве диалкилкарбодиимида используют диизопропилкарбодиимид.

