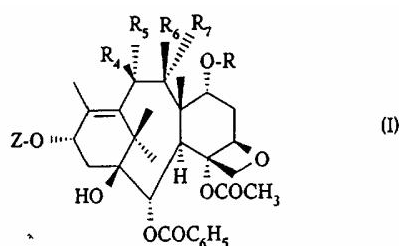
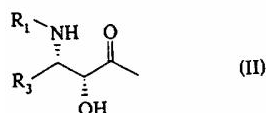


Настоящее изобретение относится к новым таксоидам общей формулы(1):



в которой:

Z означает атом водорода или радикал общей- формулы(11):



R<sub>1</sub> означает бензоильный радикал, незамещенный или замещенный одним или несколькими одинаковыми или разными, атомами или радикалами, выбираемыми среди атомов галогена и алкильных радикалов с 1 - 4 атомами углерода, алкоксильных радикалов с 1 - 4 атомами углерода или трифторметильного радикала; теноил или фуриил или радикал R<sub>2</sub>-O-CO-, 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, циклоалкепильный радикал с 4 - 6 атомами углерода, бициклоалкильный радикал с 7 - 10 атомами углерода, причем эти радикалы незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми среди атомов галогена и гидроксильных, алкоксильных радикалов с 1 - 4 атомами углерода, диалкиламиногруппы с 1 - 4 атомами углерода в каждой алкильной части, пиперидиногруппы, морфолиногруппы, пиперазин - 1 - или(возможно замещенного в положении 4 алкильным радикалом с 1 - 4 атомами углерода или фенилалкильным радикалом с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части), 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), цианогруппы, карбоксила или алкоксикарбонила с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части; фенильный или α - или β - нафтильный радикал, незамещенный или 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 пятичленный гетероциклический ароматический радикал, выбираемый предпочтительно среди фурильного и тиенильного радикалов; или насыщенный гетероциклический радикал с 4 - 6 атомами углерода, незамещенный или 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 с 2 - 8 атомами углерода, линейный или разветвленный алкинильный радикал с 2 - 8 атомами углерода, циклоалкильный радикал с 3 - 6 атомами углерода, циклоалкенильные радикалы с 4 - 6 атомами углерода, фенил или(α- или β - нафтил, незамещенный или замещенный одним или несколькими атомами или радикалами, выбираемыми среди атомов галогена и алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, аралкильных, алкоксильных, алкилтио -, арилоксильных, арилтио -, гидроксильного, гидроксильного, меркапто -, формильного, ацильного, ациламино -, ароиламино -, алкоксикарбониламино -, Мино -, алкиламино -, диалкиламино -, карбоксильного, алкоксикарбонильного, карбамоильного, алкилкарбамоильного, диалкилкарбамоильного, циано -, нитро - и трифторметильного радикалов; или пятичленный гетероциклический ароматический радикал, содержащий один или несколько, одинаковых или разных, гетероатомов, выбираемых среди атомов азота, кислорода или серы, и незамещенный или замещенный одним или несколькими, одинаковыми или разными, заместителями, выбираемыми среди атомов галогена и алкильных, арильных, amino -, алкиламино -, диалкиламино -, алкоксикарбониламино -, ацильного, арилкарбонильного, циано-, карбоксильного, карбамоильного, алкилкарбамоильного, диалкилкарбамоильного или алкоксикарбонильного радикалов, при условии, что в заместителях фенильного, α- или β - нафтильного и гетероциклических ароматических радикалов алкильные радикалы и алкильные части других радикалов содержат 1 - 4 атома углерода и алкенильные и алкинильные радикалы содержат 2 - 8 атомов углерода, а также арильными радикалами являются фенильные радикалы или α - или β - нафтильные радикалы; или R<sub>4</sub> означает атом водорода, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе образуют кетонную функцию и R и R<sub>5</sub> вместе образуют связь; или R<sub>4</sub> означает атом водорода или гидроксил или 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 3 - 6 атомами углерода; алканоилокси - радикал, алканоильная часть которого содержит 1 - 6 атомов углерода в

линейной или разветвленной цепи; ароилокси - радикал с 6 - 10 атомами углерода в арильной части; алкеноилокси - радикал, алкеноильная часть которого содержит 3 - 6 атомов углерода в линейной или разветвленной цепи; алкиноилокси - радикал, алкиноильная часть которого содержит 3 - 6 атомов углерода в линейной или разветвленной цепи; циклоалканоилокси - радикал с 3 - 6 атомами углерода; алкоксиацетильный радикал, алкильная часть которого содержит 1 - 6 атомов углерода в линейной или разветвленной цепи; алкилтиоацетильный радикал, алкильная часть которого содержит 1 - 6 атомов углерода в линейной или разветвленной цепи; алкилоксикарбонилокси - радикал, алкильная часть которого содержит 1 - 6 атомов углерода в линейной или разветвленной цепи; причем эти радикалы незамещены или замещены одним или несколькими атомами галогена или алкоксильным радикалом с 1 - 4 атомами углерода, алкилтио - радикалом с 1 - 4 атомами углерода; или карбоксил, алкилоксикарбонил с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части, циано - радикал, карбамоильный радикал, N-алкилкарбамоильный или N,N-диалкилкарбамоильный радикал, каждая алкильная часть которого содержит 1 - 4 атома углерода или вместе с атомом азота, с которым она связана, образует пяти - или шестичленный гетероциклический насыщенный радикал, который может содержать второй гетероатом, выбираемый среди атомов кислорода, серы или азота, возможно замещенный алкильным радикалом с 1 - 4 атомами углерода или фенильным радикалом или фенилалкильным радикалом с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части; или R<sub>4</sub> означает карбамоилокси - радикал, алкилкарбамоилокси - радикал с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части, диалкилкарбамоилокси - радикал с 1 - 4 атомами углерода в каждой алкильной части или бензоилокси - радикал или гетероциклкарбонилокси - радикал, в котором гетероциклическая часть означает пяти - или шестичленный ароматический гетероцикл с одним или несколькими гетероатомами, выбираемыми среди атомов кислорода, серы или азота; и R<sub>5</sub> означает атом водорода или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> вместе образуют кетонную функцию, R<sub>6</sub> означает атом водорода и R и R<sub>7</sub> вместе образуют связь.

Арильные радикалы, которые могут быть обозначены как R<sub>3</sub> предпочтительно представляют собой фенильные или α - или β - нафтильные радикалы, незамещенные или замещенные одним или несколькими атомами, выбираемыми среди атомов галогена (фтор, хлор, бром, йод) и алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, арилалкильных, алкоксильных, алкилтио -, арилокси -, арилтио -, гидроксильного, гидроксиалкильного, меркапто -, формильного, ацильного, ациламино -, ароиламино -, алкоксикарбониламино -, амина -, алкиламино -, диалкиламино -, карбоксильного, алкоксикарбонилового, карбамоильного, диалкилкарбамоильного, циано -, нитро - и трифторметильного радикалов, при условии, что алкильные радикалы и алкильные части других радикалов содержат 1 - 4 атома углерода, алкенильные и алкинильные радикалы содержат 2 - 8 атомов углерода и арильными радикалами являются фенильные или α - или β - нафтильные радикалы.

Гетероциклические радикалы, которые могут быть обозначены как R<sub>8</sub>, предпочтительно представляют собой пятичленные гетероциклические ароматические радикалы, содержащие один или несколько, одинаковых или разных, атомов, выбираемых среди атомов азота, кислорода или серы, незамещенные или замещенные одним или несколькими, одинаковыми или разными, заместителями, выбираемыми среди атомов галогена (фтор, хлор, бром, йод) 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, аминогруппы, алкиламиногруппы с 1 - 4 атомами углерода, диалкиламиногруппы с 1 - 4 атомами углерода в каждой алкильной части, ациламиногруппы с 1 - 4 атомами углерода в ацильной части, алкоксикарбониламиногруппы с 1 - 4 атомами углерода в алкоксильной части, ацильного радикала с 1 - 4 атомами углерода, арилкарбонилового радикала с 6 - 10 атомами углерода в арильной части, циано -, карбоксильного, карбамоильного радикалов, алкилкарбамоильного радикала с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части, диалкилкарбамоильного радикала с 1 - 4 атомами углерода в каждой алкильной части или алкоксикарбонилового радикала с 1 - 4 атомами углерода в алкоксильной части.

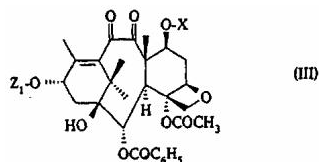
Более предпочтительно, настоящее изобретение относится к продуктам общей формулы(I), в которой Z означает атом водорода или радикал общей формулы(II), в которой R<sub>1</sub> означает бензоильный радикал или радикал R<sub>2</sub>-O-CO-, где R<sub>2</sub> означает трет.-бутильный радикал и R<sub>3</sub> означает алкильный радикал с 1 - 6 атомами углерода, алкенильный радикал с 2 - 6 атомами углерода, циклоалкильный радикал с 3 - 6 атомами углерода; фенильный радикал, незамещенный или замещенный одним или несколькими, одинаковыми или разными, атомами или радикалами, выбираемыми среди атомов галогена (фтор, хлор) и алкильных (метил), алкоксильных (метокси), диалкиламино (диметиламино), ациламино (ацетиламино), алкоксикарбониламино (трет.-бутоксикарбониламино) или трифторметильного радикалов; или фур - 2 - ил или фур - 3 - ил, тиен - 2 - ил или тиен - 3 - ил или тиазол - 2 - ил, тиазол - 4 - ил или тиазол - 5 - ил; или R<sub>4</sub> означает атом водорода, и R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе образуют кетонную функцию и R и R<sub>5</sub> вместе образуют связь; или R<sub>4</sub> означает гидроксил, алкоксильный радикал с 1 - 6 атомами углерода, алканоилокси - радикал с 1 - 6 атомами углерода или алкоксиацетильный радикал с 1 - 6 атомами углерода в алкильной части; и R<sub>5</sub> означает атом водорода, R<sub>6</sub> означает атом водорода и R и R<sub>7</sub> вместе образуют связь; или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> вместе образуют кетонную функцию, и R<sub>6</sub> означает атом водорода, и R и R<sub>7</sub> вместе образуют связь.

Ещё более предпочтительно, настоящее изобретение относится к продуктам общей формулы(I), в которой Z означает атом водорода или радикал общей формулы(II), в которой R<sub>1</sub> означает бензоильный радикал или радикал R<sub>2</sub>-O-CO-, где R<sub>2</sub> означает трет.-бутильный радикал и R<sub>3</sub> означает изобутил, изобутил, бутенил, циклогексил, фенил, фур - 2 - ил, фур - 3 - ил, тиен - 2 - ил, тиен - 3 - ил, тиазол - 2 - ил, тиазол - 4 - ил или тиазол - 5 - ил; или R<sub>4</sub> означает атом водорода, и R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> вместе образуют кетонную функцию и R и R<sub>5</sub> вместе образуют связь; или R<sub>4</sub> означает гидроксил или метокси -, ацетокси -,

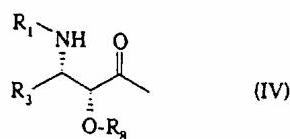
пропаноилокси - или метоксиацетокси - радикал, и  $R_5$  означает атом водорода, и  $R_6$  означает атом водорода и  $R$  и  $R_7$  вместе образуют связь.

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

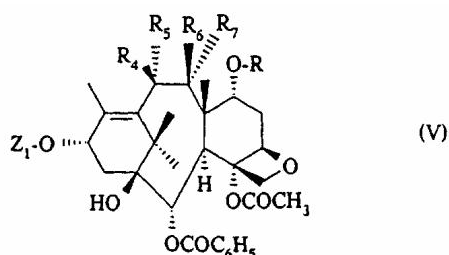
Согласно изобретению, продукты общей формулы(I), в которой или  $R_4$  означает атом водорода,  $R_6$  и  $R_7$  вместе образуют кетонную функцию и  $R$  и  $R_5$  - вместе образуют связь; или  $R_4$  означает гидроксил,  $R_5$  означает атом водорода,  $R_6$  означает атом водорода и  $R$  и  $R_7$  вместе образуют связь, могут быть получены путем воздействия восстановителя на продукт общей формулы(III):



в которой  $Z_1$  означает атом водорода или защитную для гидроксильной функции группу или радикал общей формулы(IV):



в которой  $R_8$  означает защитную для гидроксильной функции группу и  $X$  вместе с атомом кислорода, с которым он связан, означает группу, выбираемую среди алкилсульфонил с 1 - 4 атомами углерода, незамещенного или замещенного одним или несколькими атомами галогена; арилсульфонил, арильной частью которого является фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими, одинаковыми или разными, атомами или радикалами, выбираемыми среди атомов галогена и алкильного радикала с 1 - 4 атомами углерода, нитрогруппы или трифторметильного радикала, с получением продукта общей формулы(V):



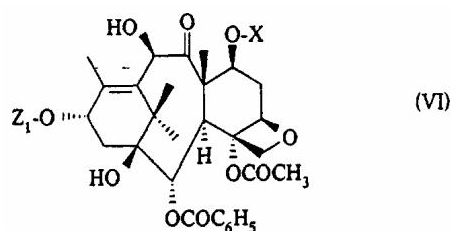
в которой  $Z_1$ ,  $R$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_7$  имеют вышеуказанное значение, с последующей заменой защитной группы, обозначаемой  $Z_1$  или  $R_8$ , атомом водорода.

Как правило, восстановитель выбирают среди алюмогидридов или боргидридов, таких, как боргидриды щелочного или щелочноземельного металла, как, например, боргидрид натрия, в присутствии алифатического спирта с 1 - 4 атомами углерода, такого, как этанол, причем реакцию осуществляют при температуре от 0 до 50°C, предпочтительно около 20°C.

Защитную группу, обозначаемую как  $R_8$ , предпочтительно выбирают из групп, которые могут быть легко введены и легко удалены без затрагивания остальной части молекулы, таких, как кремнийсодержащие радикалы, как, например, триэтилсилил. Замену защитной группы атомом водорода, когда она означает кремнийсодержащий радикал, обычно осуществляют с помощью неорганической кислоты, такой, как соляная кислота, в алифатическом спирте с 1 - 4 атомами углерода при температуре от - 10°C до 20°C, предпочтительно около 0°C, или в присутствии источника фтор - ионов, такого, как комплекс триэтиламина с фтороводородом, работая в инертном органическом растворителе, таком как галогенированный алифатический углеводород, как дихлорметан, при температуре 0 - 50°C, предпочтительно около 20°C.

Осуществление способа обычно приводит к смеси продукта общей формулы(I), в которой  $R_4$  означает атом водорода,  $R_6$  и  $R_7$  вместе образуют кетонную функцию и  $R$  и  $R_5$  вместе образуют связь, с продуктом общей формулы(I), в которой  $R_4$  означает гидроксил,  $R_5$  означает атом водорода,  $R_6$  означает атом водорода и  $R$  и  $R_7$  вместе образуют связь, которые разделяют обычными методами, такими, как хроматография.

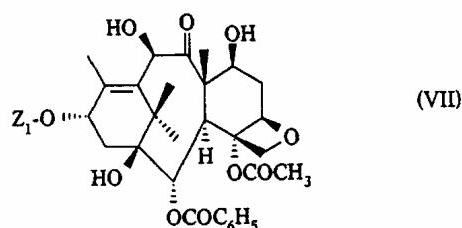
Продукт общей формулы(III) может быть получен путем воздействия окислителя на продукт общей формулы(V):



в которой  $Z_1$  и  $X$  имеют вышеуказанное значение.

Обычно окислитель выбирают из агентов, которые позволяют окислять вторичную спиртовую функцию без затрагивания остальной части молекулы, как, например, кислород, перутенат аммония, диоксид марганца, ацетат меди или пиридинийхлорхромат. Предпочтительно используют пиридинийхлорхромат, работая в органическом растворителе, таком, как алифатические углеводороды, которые могут быть галогенированы, как дихлорметан, при температуре 0 - 50°C, предпочтительно около 25°C.

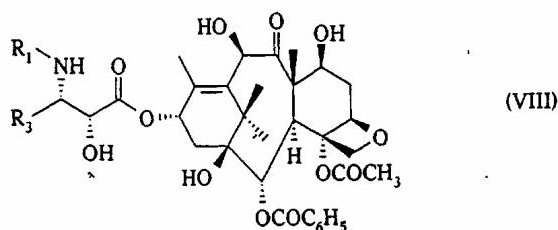
Продукт общей формулы (VI), в которой  $Z_1$  и  $X$  имеют вышеуказанное значение, могут быть получены путем воздействия сульфилгалогенида на продукт общей формулы (VII):



в которой  $Z_1$  имеет вышеуказанное значение.

Продукт общей формулы (VI), в которой  $X$  предпочтительно означает трифторметилсульфонильный радикал, может быть получен путем воздействия производного трифторметансульфокислоты, такого, как ангидрид или N-фенил-трифторметансульфонимид, в инертном органическом растворителе, таком, как алифатический углеводород, который может быть галогенирован, как, например, дихлорметан, работая в присутствии органического основания, такого как пиридин или третичный алифатический амин, как, например, триэтиламин, при температуре от -50°C до 20°C, на продукт общей формулы (VII).

Продукт общей формулы (VII), в которой  $Z_1$  означает радикал общей формулы (IV), где  $R_8$  имеет вышеуказанное значение, может быть получен путем воздействия силилирующего агента на продукт общей формулы (VIII):



в которой  $R_1$  и  $R_3$  имеют вышеуказанное значение.

Как правило, используют триалкилсилилгалогенид, такой, как триэтилсилилхлорид, работая в углеводороде, который может быть галогенирован, таком, как дихлорметан, в присутствии органического основания, такого, как пиридин или третичный алифатический амин, такой как триэтиламин.

Продукт общей формулы (VII), в котором  $R_3$  означает фенил и  $R_1$  означает трет.-бутильный радикал, известен под названием доцетаксел. Производные доцетаксела, которые соответствуют общей формуле (VIII), могут быть получены в условиях, описанных в международных заявках 92/09589, 93/16060 и 94/1284.

Продукт общей формулы (VII), в которой  $Z_1$  означает атом водорода, представляет собой 10-дезацетилбакктин-III, который известным образом экстрагируют из листьев тиса (*Taxus baccata*).

Согласно изобретению, продукты общей формулы (I), в которой  $Z$  имеет вышеуказанное значение;  $R_4$  означает алкоксильный радикал с 1 - 6 атомами углерода в линейной или разветвленной цепи, алкилокси - 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 3 - 6 атомами углерода, алканоилокси - радикал, алканоильная часть которого содержит 1 - 6 атомов углерода в линейной или разветвленной цепи, алкенилокси - радикал, алкенильная часть которого содержит 3 - 6 атомов углерода в линейной или разветвленной цепи, алкиноилокси - радикал, алкиноильная часть которого содержит 3 - 6 атомов

углерода в линейной или разветвленной цепи, циклоалканоилокси - радикал с 1 - 6 атомами углерода, алкоксиацетильный радикал, алкильная часть которого содержит 1 - 6 атомов углерода в линейной или разветвленной цепи, алкилтиоацетильный радикал, алкильная часть которого содержит 1 - 6 атомов углерода в линейной или разветвленной цепи, алкилоксикарбонилокси - радикал, алкильная часть которого содержит 1 - 6 атомов углерода в линейной или разветвленной цепи, причем эти радикалы незамещены или замещены одним или несколькими атомами галогена или алкоксильным радикалом с 1 - 4 атомами углерода, алкилтио - радикалом с 1 - 4 атомами углерода; или карбоксил, алкилоксикарбонил с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части, циано - радикал, карбамоил, N-алкилкарбамоил или N, N-диалкилкарбамоил, каждая алкильная часть которого содержит 1 - 4 атома углерода или с атомом азота, с которым она связана, образует пяти - или шестичленный насыщенный гетероциклический радикал, который может содержать второй гетероатом, выбираемый среди атомов кислорода, серы или азота, и который может быть замещен алкильным радикалом с 1 - 4 атомами углерода или фенилом или фенилалкилом, алкильная часть которого содержит 1 - 4 атома углерода; или R<sub>4</sub> означает карбамоилокси - радикал, алкилкарбамоилокси - радикал с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части, диалкилкарбамоилокси - радикал с 1 - 4 атомами углерода в каждой алкильной части или бензоилокси - радикал или гетероциклизкарбонилокси - радикал, в котором гетероциклическая часть означает пяти - или шестичленный ароматический гетероцикл с одним или несколькими гетероатомами, выбираемыми среди атомов кислорода, серы или азота; R<sub>5</sub> означает атом водорода; R<sub>6</sub> означает атом водорода; и R и R<sub>7</sub> вместе означают связь; могут быть получены путем воздействия продукта общей формулы (IX):



в которой R'<sub>4</sub> является таким, что R'<sub>4</sub>-O - идентичен имеющему вышеуказанное значение R<sub>4</sub>, и Y означает удаляемую группу, такую как атом галогена, на продукт общей формулы (V), в которой Z<sub>1</sub> имеет вышеуказанное значение, R<sub>4</sub> означает гидроксил, R<sub>6</sub> означает атом водорода и R и R<sub>7</sub> вместе образуют связь.

Обычно продуктом общей формулы (IX) воздействуют на продукт вышеприведенной общей формулы (V), после возможной металлизации гидроксильной функции в положении 10 с помощью гидрида щелочного или щелочноземельного металла, такого, как гидрид натрия, амида щелочного металла, такого, как диизопропиламид лития, или алкилпроизводного щелочного металла, такого, как n-бутиллитий, работая в органическом растворителе, таком как диметилформамид или тетрагидрофуран или пиридин, при температуре 0 - 50°C, при необходимости с последующей заменой защитной для гидроксильной функции группы Z<sub>1</sub> или R<sub>8</sub> в вышеописанных условиях.

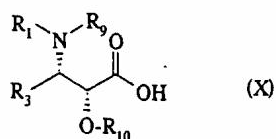
Когда Z<sub>1</sub> отличен от радикала общей формулы (IV), особенно предпочтительно осуществлять реакцию с продуктом общей формулы (V), в которой Z<sub>1</sub> означает защитную для гидроксильной функции группу, которая представляет собой предпочтительно триэтилсилильный радикал. В этом случае защитную группу вводят путем воздействия триалкилсилилгалогенида, предпочтительно триэтилсилилгалогенида, на продукт общей формулы (VI), в которой Z<sub>1</sub> означает атом водорода.

Согласно изобретению, продукты общей формулы (I), в которой Z означает радикал общей формулы (II), R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> вместе образуют кетонную функцию, R<sub>6</sub> означает атом водорода и R и R<sub>7</sub> вместе образуют связь, могут быть получены путем окисления продукта общей формулы (V), в которой Z<sub>1</sub> имеет вышеуказанное значение, R<sub>4</sub> означает гидроксил, R<sub>5</sub> означает атом водорода, R<sub>6</sub> означает атом водорода и R и R<sub>7</sub> вместе образуют связь, при необходимости с последующей заменой защитной группы, обозначаемой как Z<sub>1</sub> или R<sub>8</sub>, атомом водорода в вышеописанных условиях.

Как правило, окисление осуществляют в условиях, описанных выше для окисления продукта общей формулы (VI).

Согласно изобретению, продукты общей формулы (I), в которой Z означает радикал общей формулы (II), каждый из R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> означает атом водорода и R и R<sub>7</sub> вместе образуют связь, могут быть получены из продукта общей формулы (V), в которой Z<sub>1</sub> имеет вышеуказанное значение, R<sub>4</sub> означает гидроксил, каждый из R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> означает атом водорода и R и R<sub>7</sub> вместе образуют связь, после превращения гидроксила, обозначаемого как R<sub>4</sub> в дитиокарбонат, с последующим восстановлением полученного продукта с помощью триалкиловогогидрида, такого, как трибутиловогогидрид, при необходимости с последующей заменой защитной группы, обозначаемой как Z<sub>1</sub> или R<sub>8</sub>, атомом водорода в вышеописанных условиях.

Согласно изобретению, продукты общей формулы (I) также могут быть получены путем этерификации с образованием сложного эфира продукта общей формулы (I), в которой Z означает атом водорода, с помощью кислоты общей формулы (X):



в которой или R<sub>9</sub> означает атом водорода и R<sub>10</sub> означает защитную для гидроксильной функции группу, или R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> вместе образуют пяти - или шестичленный насыщенный гетероцикл, или с помощью

производного этой кислоты, с последующей заменой защитных групп атомами водорода.

Условия этерификации с образованием сложного эфира и замены защитных групп идентичны таковым, которые описываются, например, в международных заявках 92/09589, 93/16060 и 94/12484.

Новые продукты 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 заметными биологическими свойствами.

Ин витро, определение биологической активности осуществляют при использовании тубулина, выделенного путем экстракции из головного мозга свиньи по методу M. L. Shelanski и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765 - 768(1973). Изучение деполимеризации микротрубочек до тубулина осуществляют по методу G. Chauviere и др., 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.

Ин vivo, продукты общей формулы(I), в которой Z означает радикал общей формулы(II), оказываются активными у мышей, которым трансплантирована меланома B16, в дозах 1 - 10мг/кг внутривенно, также, как в случае других жидких или твердых опухолей.

Новые продукты обладают противоопухолевыми свойствами и в особенности активностью в отношении опухолей, которые резистентны к Таксолу® или к Таксотеру®. К таким опухолям относятся опухоли ободочной кишки, при которых наблюдается повышенная экспрессия гена mdg 1(ген множественной лекарственной устойчивости). Множественная лекарственная устойчивость представляет собой обычный термин, относящийся к устойчивости опухоли к различным продуктам различных структур и различных механизмов действия. Таксоиды вообще известны как в высокой степени распознаваемые экспериментальными опухолями, такими как P388/DOX, линия клеток, выбираемая по её резистентности к доксорубину(DOX), который экспримирует mdg 1.

Нижеследующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

Список сокращений, используемый в нижеследующих примерах к ЯМР - спектрам:

S = с(синглет); d = д(дублет); t = т(триплет); q = к(квадруплет); dd = дд; mt = м(мультиплет); mf = массив; AB limite = AB ограниченный; large = уш.(уширенный); etale = растянутый; meta = мета - положение; para = пара - положение; ortho = орто - положение;

Пример 1

К раствору 0,65г(2R,3S)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-9,10-диоксо-7β-трифторметансульфонилокси-такс-11-ен-13α-ил-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в 6,5см<sup>3</sup> абсолютного этанола, поддерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около 20°C добавляют 117мг боргидрида натрия. После выдерживания в течение 5 минут при температуре около 20°C реакционную смесь разбавляют с помощью 50см<sup>3</sup> этилацетата. Органическую фазу промывают 3 раза по 10см<sup>3</sup> дистиллированной воды, затем 2 раза по 10см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фриттированное стекло и концентрируют при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают 600мг меренги белого цвета, которую комбинируют с 313мг такой же сырой смеси, полученной из 500мг(2R,3S)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-9,10-диоксо-7β-трифторметансульфонилокси-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в тех же условиях. Очистку осуществляют путем хроматографии при атмосферном давлении на 100г диоксида кремния(0,063 - 0,2мм), содержащихся в колонке диаметром 3,5см, элюируя смесью этилацетата с дихлорметаном(градиент элюирования от 2 : 98 до 15 : 85 по объему) и собирая фракции по 20см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевые продукты, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре 40°C в течение двух часов. Таким образом получают 153мг(2R,3S)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-7α,10α-эпокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в виде меренги белого цвета и 384мг(2R,3S)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,10β-дигидрокси-7α,9α-эпокси-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-утоксикарбонил-амино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в виде меренги белого цвета.

(2R,3S)-4α-Ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-7α,10α-эпокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионат имеет следующие характеристики:

1H - ЯМР - спектр[400МГц; дейтерохлороформ; δ в м. д.(миллионные доли); константы связывания J в Гц]

0,34 et 0,41(2 mts, 6H : CH<sub>2</sub> триэтилсил ил en 2') ; 0,77(t, J = 7,5, 9 H : CH<sub>3</sub> триэтилсил ил en 2') ; 1,23(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,38(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,40(s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,82(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,90(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,93(s, 1H : OH en 1) ; de 2,15 à 2,40(mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; de 2,15 à 2,40 et 2,48(2 mts, 1H каждый : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,48(s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,70(d, J = 8, 1H : H en 7) ; 4,25 et 4,32(2 d, J = 8, 1H каждый : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,58(d, J = 7,1H : H en 3) ; 4,59(s large, 1H : H en 2') ; 4,86(mt, 1H : H en 10) ; 5,11(d, J = 5,1H : H en 5) ; 5,32(d large, J = 10,1H : H en 3') ; 5,56(d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,62(d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,34(t large, J = 9, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45(mt, 5H : H ароматический 3') ; 7,50(t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en meta) ; 7,62(t, J = 7,5,1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para); 8,13(d, J = 7,5, 2H:OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>H en ortho).

(2R,3S)-4α-Ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,10β-дигидрокси-7α,9α-эпокси-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсил ил-окси-пропионат имеет следующие характеристики:

1H-ЯМР - спектр(400МГц; дейтерохлороформ; δ в м. д.; константы связывания J в Гц): 0,33 et 0,40(2 mts, 6H : CH<sub>2</sub>: триэтилсилил en 2'); 0,75(t, J = 7,5, 9 H : CH<sub>3</sub> триэтилсилил en 2'); 1,13(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,27(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,37(s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,75(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,85(s, 1H : OH en 1) ; 2,04(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,23 et 25 de 2,30 à 2,50(соответств; dd et mt, J = 15 et 8, 1H каждый : CH<sub>2</sub> en 14) ; de 2,30 à 2,50(mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,48(s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,55(d, J = 7, 1H : OH en 10) ; 4,05 e t 4,29(2 d, J = 7,5, 1H каждый : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,17(d, J = 6, 1H : H en 3) ; 4,60(s large, 1H : H en 2') ; de 4,75 à 4,90(mt, 3H : H en 7 - H en 9 et H en 10) ; 4,97(s large, 1H : H en 5) ; 5,33(d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,54(d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,80(d, J = 6, 1H : H en 2) ; 6,18(t large, J = 8, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45(mt, 5H : H ароматическ 3') ; 7,49 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en meta) ; 7,62(t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,15(d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho)

Раствор 126мг(2R,3S)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,10β-дигидрокси-7α,9α-эпокси-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в 1,7см<sup>3</sup> 0,1N раствора хлороводорода в этаноле перемешивают в атмосфере аргона при температуре около 0°C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь разбавляют с помощью 20см<sup>3</sup> дихлорметана. Органическую фазу промывают 2 раза по 5см<sup>3</sup> дистиллированной воды, затем 2раза по 5см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фриттированное стекло и концентрируют при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают 130мг меренги цвета слоновой кости, которую очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии(12 препаративных пластин Мерк; силикагель 60F254; 20 x 20см; толщина 0,25мм; наносят в виде раствора в дихлорметане), элюируя 2 раза смесью метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 5 : 95). После элюирования соответствующей целевому продукту зоны с помощью смеси метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 15 : 85), фильтрации через фриттированное стекло, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре около 40°C, получают 22,6мг(2R,3S)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,10β-дигидрокси-7α,9α-эпокси-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидрокси-пропионата в виде меренги белого цвета, характеристики которого следующие:

1H-ЯМР - спектр(400МГц; дейтерохлороформ; при температуре 60°C; δ в м. д.; константы связывания J в Гц):

1,14(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,25(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,40 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,74(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,86(s, 1H : OH en 1) ; 1,95 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 2,15 à - 2,45(mt, 4H : CH<sub>2</sub> en 14 et CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,33(s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,50(mf, 1H : OH en 10) ; 3,67(mf, 1H OH en 2') ; 4,06 et 4,27(2d, J = 7,5, 1H каждый : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,17(d, J = 6, 1H : H en 3) ; 4,65(mt, 1H : H en 2') ; de 4,75 à 4,90(mt, 3H : H en 7 - H en 9 et H en 10) ; 4,93(s large, 1H : H en 5) ; 5,30(d large, J = 10,1H : H en 3') ; 5,50(d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,79(d, J = 6, 1H : H en 2) ; 6,06(t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 7,30(t, J = 7,5, 1H : H en para ароматический en 3') ; 7,38(t, J = 7,5, 2H : H en meta ароматический en 3') ; 7,44(d, J = 7, 2H : H en ortho ароматический; en 3') ; 7,49 (t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en meta) ; 7,61(t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,13(d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

(2R,3S)-4α-Ацетокси-2α-бензоилокси-5β, 20-эпокси-1β-гидрокси-9, 10-диоксо-7β-трифторметансульфонилокси-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионат может быть получен, следующим образом:

К суспензии 1,87г(2R,3S)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,10β-дигидрокси-9-оксо-7β-трифторметансульфонилокси-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата и 4г активированного молекулярного сита 4 Ангстрема в 10см<sup>3</sup> безводного дихлорметана, поддерживаемой в атмосфере аргона, при температуре около 20°C быстро добавляют 1,91г пиридинийхлорхромата. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 часов при температуре около 20°C, затем очищают прямо путем внесения в колонку для хроматографии при атмосферном давлении, содержащую 200г диоксида кремния(0,063 - 0,2мм; колонка диаметром 3,5см), элюируя одним дихлорметаном, затем смесью метанола с дихлорметаном (в объемном соотношении 0,5 : 99,5) и собирая фракции по 15см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре 40°C в течение двух часов. Таким образом получают 1,16г(2R,3S)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5αβ,20-эпокси-1βгидрокси-9,10-диоксо-7β-трифторметансульфонилокси-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в виде меренги бледножелтого цвета, характеристики которого следующие:

1H-ЯМР - спектр(400МГц; дейтерохлороформ; δ в м. д.; константы связывания J в Гц):

0,42(mt, 6H : CH<sub>2</sub>.триэтилсилил en 2') ; 0,81(t, J = 7,5, 9 H : CH<sub>3</sub> du триэтилсилил 2') ; 1,26(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,35(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,37(s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,93(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,01(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,23 et 2,43(2 dd, J = 15 et 9, 1H каждый CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,36 et 2,89(2 mt, 1H каждый : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,57(s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,82(d, J = 7,1H : H en 3) ; 4,23 et 4,42(2d, J = 8,5, 1H каждый CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,58(s large, 1H : H en 2') ; 4,95(d large, J = 9,5, 1H : H en 5) ; 5,28(dd, J = 10 et 7,5, 1H : H en 7) ; 5,30(d large, J = 10,1H : H en 3') ; 5,52(d, J = 10,1H : CONH) ; 5,87(d, J = 7,1H : H en 2) ; 6,28(t large, J = 9,1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45(mt, 5H : H ароматический 3') ; 7,55(t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en meta) ; 7,67(t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,13(d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

(2R,3S)-4α-Ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,10β-дигидрокси-9-оксо-7β-трифторметансульфонилокси-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионат может быть получен следующим образом.

К суспензии 8,85г(2R,3S)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,7β,10β-тригидрокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата и 2г активированного молекулярного сита 4 Ангстрема в 50см<sup>3</sup> безводного дихлорметана и 3,9см<sup>3</sup> безводного пиридина, поддерживаемой в атмосфере аргона, при температуре около -30°C прикалывают раствор 3,2см<sup>3</sup> ангидрида трифторметансульфонокислоты в 3см<sup>3</sup> безводного дихлорметана. Реакционную смесь

перемешивают в течение пяти минут при температуре  $-35^{\circ}\text{C}$ , затем в течение 1 часа при температуре около  $0^{\circ}\text{C}$ . После охлаждения до температуры около  $-10^{\circ}\text{C}$  добавляют  $6\text{см}^3$  дистиллированной воды. После фильтрации через содержащее целит фриттированное стекло, промывки фриттированного стекла с помощью  $20\text{см}^3$  смеси этилацетата с дихлорметаном (в объемном соотношении 50 : 50) и декантации, органическую фазу промывают два раза по  $10\text{см}^3$  дистиллированной воды, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фриттированное стекло и концентрируют при пониженном давлении ( $2,7\text{кПа}$ ) при температуре около  $40^{\circ}\text{C}$ . Таким образом получают  $11,3\text{г}$  меренги оранжевого цвета, которую очищают путем хроматографии при атмосферном давлении на  $800\text{г}$  диоксида кремния ( $0,063 - 0,2\text{мм}$ ), содержащихся в колонке диаметром  $7\text{см}$ , элюируя смесью метанола с дихлорметаном (в объемном соотношении 1 : 99, затем 2 : 98) и собирая фракции по  $60\text{см}^3$ . Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении ( $2,7\text{кПа}$ ) при температуре  $40^{\circ}\text{C}$  в течение двух часов. Таким образом получают  $9,55\text{г}$  (2R,3S)-4-а-ацетокси-2-а-бензоилокси-5- $\beta$ ,20-эпоксид-1- $\beta$ ,10-дигидрокси-9-оксо-7- $\beta$ -трифторметансульфонилокси-такс-11-ен-13-а-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в виде смеси. Эту смесь очищают путем хроматографии при атмосферном давлении на  $700\text{г}$  диоксида кремния ( $0,063 - 0,2\text{мм}$ ), содержащихся в колонке диаметром  $6\text{см}$ , элюируя одним дихлорметаном, затем смесью этилацетата с дихлорметаном (в объемном соотношении 5 : 95) и собирая фракции по  $60\text{см}^3$ . Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении ( $0,27\text{кПа}$ ) при температуре  $40^{\circ}\text{C}$  в течение двух часов. Таким образом получают  $4,09\text{г}$  (2R,3S)-4-а-ацетокси-2-а-бензоилокси-5- $\beta$ ,20-эпоксид-1- $\beta$ ,10-дигидрокси-9-оксо-7- $\beta$ -трифторметансульфонилокси-такс-11-ен-13-а-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в виде меренги бледножелтого цвета, характеристики которого следующие:

1H-ЯМР - спектр ( $300\text{ МГц}$ ; дейтерохлороформ;  $\delta$  в м. д.; константы связывания J в Гц):  
:  $0,38(\text{mt}, 6\text{H} : \text{CH}_2 \text{ триэтилсиллил en } 2')$ ;  $0,79(\text{t}, J = 7,5, 9\text{H} : \text{CH}_3 \text{ du триэтилсиллил en } 2')$ ;  $1,14(\text{s}, 3\text{H} : \text{CH}_3)$ ;  $1,28(\text{s}, 3\text{H} : \text{CH}_3)$ ;  $1,38(\text{s}, 9\text{H} : \text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ;  $1,74(\text{s}, 1\text{H} : \text{OH en } 1)$ ;  $1,94(\text{s}, 3\text{H} : \text{CH}_3)$ ;  $1,98(\text{s}, 3\text{H} : \text{CH}_3)$ ;  $2,20 \text{ et } 2,37(2\text{ dd}, J = 16 \text{ et } 9, 1\text{H} \text{ каждый} ; \text{CH}_2 \text{ en } 14)$ ; de  $2,25 \text{ à } 2,40 \text{ et } 2,84(2\text{ mt}, 1\text{H} \text{ каждый} \text{ CH}_2 \text{ en } 6)$ ;  $2,55(\text{s}, 3\text{H} : \text{COCH}_3)$ ;  $4,02(\text{s large}, 1\text{H} : \text{OH en } 10)$ ;  $4,04(\text{d}, J = 7\text{ Hz}, 1\text{H} : \text{H en } 3)$ ;  $4,24 \text{ et } 4,38(2\text{d}, J = 8,5, 1\text{H} \text{ каждый} : \text{CH}_2 \text{ en } 20)$ ;  $4,54(\text{s large}, 1\text{H} : \text{H en } 2')$   $4,96(\text{d large}, J = 9,5, 1\text{H} : \text{H en } 5)$ ;  $5,28(\text{d large}, J = 10, 1\text{H} : \text{H en } 3')$ ;  $5,38(\text{s large}, 1\text{H} : \text{H en } 10)$ ;  $5,44(\text{dd}, J = 10 \text{ et } 7,5, 1\text{H} : \text{H en } 7)$ ;  $5,52(\text{d}, J = 10, 1\text{H} : \text{CONH})$ ;  $5,74(\text{d}, J = 7, 1\text{H} : \text{H en } 2)$ ;  $6,34(\text{t large}, J = 9, 1\text{H} : \text{H en } 13)$ ; de  $7,25 \text{ à } 7,40(\text{mt}, 5\text{H} : \text{H ароматическа } 3')$ ;  $7,50(\text{t}, J = 7,5, 2\text{H} : \text{OCOC}_6\text{H}_5 \text{ H en meta})$ ;  $7,63(\text{t}, J = 7,5, 1\text{H} : \text{OCOC}_6\text{H}_5 \text{ H en para})$ ;  $8,12(\text{d}, J = 7,5, 2\text{H} : \text{OCOC}_6\text{H}_5 \text{ H en ortho})$ .

(2R,3S)-4-а-Ацетокси-2-а-бензоилокси-5- $\beta$ ,20-эпоксид-1- $\beta$ ,7- $\beta$ ,10-тригидрокси-9-оксо-такс-11-ен-13-а-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионат может быть получен следующим образом:

К раствору  $8,6\text{г}$  (2R,3S)-4-а-ацетокси-2-а-бензоилокси-5- $\beta$ , 20-эпоксид-1- $\beta$ ,7- $\beta$ ,10-тригидрокси-9-оксо-такс-11-ен-13-а-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидрокси-пропионата в  $40\text{см}^3$  безводного дихлорметана и  $8,6\text{см}^3$  безводного пиридина, при температуре около  $20^{\circ}\text{C}$  и в инертной атмосфере аргона, прикалывают  $8,05\text{ см}^3$  триэтилсилilhлорида. Реакционную смесь перемешивают при температуре около  $20^{\circ}\text{C}$  в течение двух часов, затем добавляют  $300\text{см}^3$  дихлорметана. Органическую фазу промывают два раза по  $50\text{см}^3$  дистиллированной воды,  $50\text{см}^3$  водного  $0,1\text{н}$  раствора соляной кислоты,  $50\text{см}^3$  дистиллированной воды, затем  $50\text{см}^3$  водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фриттированное стекло и концентрируют при пониженном давлении ( $2,7\text{кПа}$ ) при температуре около  $40^{\circ}\text{C}$ . Таким образом получают  $14,2\text{г}$  меренги белого цвета, которую очищают путем хроматографии при атмосферном давлении на  $800\text{г}$  диоксида кремния ( $0,063 - 0,2\text{мм}$ ), содержащихся в колонке диаметром  $7\text{см}$ , элюируя смесью метанола с дихлорметаном (в объемном соотношении 2 : 98) и собирая фракции по  $30\text{см}^3$ . Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении ( $2,7\text{кПа}$ ) при температуре  $40^{\circ}\text{C}$  в течение двух часов. Таким образом получают  $8,85\text{г}$  (2R,3S)-4-а-ацетокси-2-а-бензоилокси-5- $\beta$ ,20-эпоксид-1- $\beta$ ,7- $\beta$ ,10-тригидрокси-9-оксо-такс-11-ен-13-а-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в виде меренги белого цвета.

#### Пример 2

К раствору  $200\text{мг}$  (2R,3S)-4-а-ацетокси-2-а-бензоилокси-5- $\beta$ ,20-эпоксид-1- $\beta$ ,10-дигидрокси-7- $\alpha$ ,9-эпоксид-такс-11-ен-13-а-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в  $2\text{см}^3$  безводного пиридина, подерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около  $20^{\circ}\text{C}$  добавляют  $0,0125\text{см}$  уксусного ангидрида, затем  $13,5\text{мг}$  N,N'-диметиламино-4-пиридина. После выдерживания в течение 30 минут при температуре около  $20^{\circ}\text{C}$ , реакционную смесь разбавляют с помощью  $40\text{см}^3$  этилацетата. Органическую фазу промывают 2 раза по  $6\text{см}^3$  дистиллированной воды, затем  $6\text{см}^3$  водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фриттированное стекло и концентрируют при пониженном давлении ( $2,7\text{кПа}$ ) при температуре около  $40^{\circ}\text{C}$ . Таким образом получают  $237,4\text{мг}$  меренги бледножелтого цвета, которую очищают путем хроматографии при атмосферном давлении на  $20\text{г}$  диоксида кремния ( $0,063 - 0,2\text{мм}$ ), содержащихся в колонке диаметром  $2,5\text{см}$ , элюируя смесью этилацетата с дихлорметаном (градиент элюирования от 2 : 98 до 10 : 90 по объему) и собирая фракции по  $10\text{см}^3$ . Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении ( $2,7\text{кПа}$ ) при температуре  $40^{\circ}\text{C}$  в течение двух часов. Таким образом получают  $184,8\text{мг}$  (2R,3S)-4-а,10- $\beta$ -диацетокси-2-а-бензоилокси-5- $\beta$ ,20-эпоксид-1- $\beta$ -гидрокси-7- $\alpha$ ,9-эпоксид-такс-11-ен-13-а-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в



виде меренги белого цвета, характеристики которого следующие:

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр(400МГц; дейтерохлороформ; δ в м. д.; константы связывания J в Гц):

0,34 et 0,40(2 mt, 6H : CH<sub>2</sub> триэтилсилил 2'); 0,76(t, J = 7,5, 9 H : CH<sub>3</sub> триэтилсилил en 2'); 1,26(s, 3H : CH<sub>3</sub>); 1,28 (s, 3H : CH<sub>3</sub>); 1,38 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,72 (s, 3H : CH<sub>3</sub>); 1,88(s, 1H : OH en 1); 2,01(s, 3H : CH<sub>3</sub>); 2,14 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>); 2,23 et de 2,30 à 2,45(соответств dd et mt, J = 15 et 9, 1H каждый : CH<sub>2</sub> en 14); 2,39(mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 6); 2,48(s, 3H : COCH<sub>3</sub>); 4,05 et 4,30(2 d, J = 7,5, 1H каждый : CH<sub>2</sub> en 20); 4,13(d, J = 6, 1H : H en 3); 4,62(s large, 1H : H en 2'); 4,80(t, J = 7, 5 1H : H en 7); 4,88(d, J = 6, 1H : H en 9); 4,98(s large, 1H : H en 5); 5,34(d large, J = 10, 1H : H en 3'); 5,54 (d, J = 10, 1H : CONH); 5,71(d, J = 6, 1H : H en 10); 5,83(d, J = 6, 1H : H en 2); 6,10(t large, J = 9, 1H : H en 13); de 7,25 à 7,45(mt, 5H : H ароматическ 3'); 7,48(t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en meta); 7,62(t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para); 8,15(d, J = 7,5, 2H:OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

К раствору 180мг(2R,3S)-4α,10β-диацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидроксид-7α,9α-эпокси-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в 1см<sup>3</sup> безводного дихлорметана, поддерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около 20°C

прикалывают 0,93см<sup>3</sup> комплекса триэтиламина с фтороводородом(3 HF.Et<sub>3</sub>N). После выдерживания в течение 7,5часов при температуре около 20°C, реакционную смесь разбавляют с помощью 30см<sup>3</sup> этилацетата и 8см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. После декантации органическую фазу промывают 2 раза по 8см<sup>3</sup> дистиллированной воды, затем 8см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фриттированное стекло и концентрируют при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают 167,5мг меренги белого цвета, которую очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии на диоксиде кремния(9 препаративных пластин Мерк, силикагель 60F254; 20 x 20см; толщина 0,5мм; наносят в виде раствора в дихлорметане), элюируя смесью метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 4 : 96). После элюирования соответствующей целевому продукту зоны с помощью смеси метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 15 : 85), фильтрации через фриттированное стекло, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре около 40°C, получают 143,6мг(2R,3S)-4α,10β-диацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидроксид-7α,9α-эпокси-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидроксид-пропионата в виде меренги белого цвета, характеристики которого следующие:

<sup>1</sup>H-ЯМР - спектр(400МГц, дейтерохлороформ; δ в м. д.; константы связывания J в Гц)

1,24(s, 3H : CH<sub>3</sub>); 1,32(s, 3H : CH<sub>3</sub>); 1,41(s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,68(s, 3H : CH<sub>3</sub>); 1,91(s, 1H : OH en 1); 1,92(s, 3H : CH<sub>3</sub>); 2,12(s, 3H : COCH<sub>3</sub>); 2,21 et de 2,25 à 2,55(соответств dd et mt, J = 15 et 8, 1H каждый : CH<sub>2</sub> en 14); de 2,25 à 2,55(mt, 2H : CH<sub>2</sub> 6); 2,31(s, 3H : COCH<sub>3</sub>); 3,43(mf, 1H : OH en 2'); 4,03 et 4,30(2 d, J = 8, 1H каждый : CH<sub>2</sub> en 20); 4,13 (d, J = 6, 1H : H en 3); 4,65(mt, 1H : H en 2'); 4,82(dd, J = 8,5 et 5,5, 1H : H en 7); 4,86(d, J = 6, 1H : H en 9); 4,93(s large, 1H : H en 5); 5,34(d large, J = 10, 1H : H en 3'); 5,54(d, J = 10, 1H : CONH); 5,65(d, J = 6, 1H : H en 10); 5,83 (d, J = 6, 1H : H en 2); 6,03(t large, J = 8, 1H : H en 13); 7,30(t, J = 7,5, 1H : H en para ароматическ en 3'); 7,38(t, J = 7,5, 2H : H en meta ароматическ en 3'); 7,43(d, J = 7,5, 2H : H en ortho de ароматическ en 3'); 7,50(t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en meta); 7,62(t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para); 8,13(d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

Пример 3

К раствору 149мг(2R,3S)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидроксид-7α,10α-эпокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата, полученного в примере 1, в 1,5см<sup>3</sup> безводного дихлорметана, поддерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около 20°C прикалывают 0,805см<sup>3</sup> комплекса триэтиламина с фтороводородом(3 HF.Et<sub>3</sub>N). После выдерживания в течение 1 часа при температуре около 20°C, реакционную смесь разбавляют с помощью 50см<sup>3</sup> дихлорметана, 5см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и 5см<sup>3</sup> дистиллированной воды. После декантации органическую фазу промывают 3 раза по 8см<sup>3</sup> дистиллированной воды, затем 8см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фриттированное стекло и концентрируют при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают 133,2мг меренги бледножелтого цвета, которую очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии на диоксиде кремния(10 препаративных пластин Мерк, силикагель 60F254; 20 x 20см; толщина 0,5мм; нанесение в виде раствора в дихлорметане), элюируя смесью метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 5 : 95). После элюирования соответствующей целевому продукту зоны с помощью смеси метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 15 : 85), фильтрации через фриттированное стекло, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре около 40°C, получают 114,2мг(2R,3S)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидроксид-7α,10α-эпокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидроксид-пропионата в виде меренги белого цвета, которую очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии на диоксиде кремния(8 препаративных пластин Мерк; силикагель 60F254; 20 x 20см; толщина 0,5мм; нанесение в виде раствора в дихлорметане), элюируя смесью метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 2 : 98). После элюирования соответствующей целевому продукту зоны с помощью смеси метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 15 : 85), фильтрации через фриттированное стекло, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре около 40°C, получают 92,8мг(2R,3S)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидроксид-7α,10α-эпокси-9-оксо-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидроксид-пропионата в виде меренги белого цвета, характеристики которого следующие:

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр(400МГц; дейтерохлороформ; при температуре 60°C; δ в м. д.; константы связывания J

в Гц) 1,23(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,33 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,41(s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 1,78(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,83(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,88 (s, 1H : OH en 1) ; 2,12 et 2,35(2 dd, J = 15 et 8, 1H каждый : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,28(s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,33 et 2,43(2 dd, H en 7) ; 3,85(mf, 1H : OH en 2') ; 4,28(AB limite, J = 8, 2H : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,52(d, J = 6,5, 1H : H en 3) ; 4,63(mt, 1H : H en 2') ; 4,83 (mt, 1H : H en 10) ; 5,06(d, J = 5, 1H : H en 5) ; 5,30(d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,53(d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,59(d, J = 6,5, 1H : H en 2) ; 6,22(t large, J = 8, 1H : H en 13) ; 7,30(t, J = 7,5, 1H : H en para ароматическ. en 3') ; 7,37(t, J = 7,5, 2H : H en meta de ароматическ en 3') ; 7,44 (d, J = 7,5, 2H : H en ortho ароматическ. en 3') ; 7,50(t, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en meta) ; 7,61(t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,09(d, J = 7,5, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

#### Пример 4

К раствору 10мг(2R,3S)-4-а-ацетокси-2-а-бензоилокси-5-β,20-эпокси-1-β,10β-дигидрокси-7-α,9-а-эпокси-такс-11-ен-13-а-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в 0,1см<sup>3</sup> метилюдида и 0,01см<sup>3</sup> безводного диметилформамида, в атмосфере аргона, при температуре около 20°C добавляют 1мг 50%-ного гидрида натрия в масле. После выдерживания в течение 12 минут при температуре около 20°C, сырую реакционную смесь очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии на диоксиде кремния(1 препаративная пластина Мерк, силикагель 60F254 ; 20 x 20см; толщина 0,5мм; наносят сырую реакционную смесь), элюируя смесью метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 3 : 97). После элюирования соответствующей целевому продукту зоны с помощью смеси метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 15 : 85), фильтрации через вату, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре около 40°C, получают 4,7мг(2R,3S)-4-а-ацетокси-2-а-бензоилокси-5-β,20-эпокси-1-β-гидрокси-10β-метокси-7-α,9-а-эпокси-такс-11-ен-13-а-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в виде белого лака.

К раствору 4мг(2R,3S)-4-а-ацетокси-2-β-бензоилокси-5-β,20-эпокси-1-β-гидрокси-10β-метокси-7-α,9-а-эпокси-такс-11-ен-13-а-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-триэтилсилилокси-пропионата в 0,1см<sup>3</sup> безводного дихлорметана, поддерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около 20°C прикалывают 0,01см комплекса триэтиламина с фтороводородом(3 HF.Et<sub>3</sub>N). После выдерживания в течение 35 минут при температуре около 20°C, сырую реакционную смесь очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии на диоксиде кремния(1 препаративная пластина Мерк; силикагель 60F254 ; 20 x 20см; толщина 0,5мм ; наносят сырую реакционную смесь) элюируя смесью метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 4 : 96). После элюирования соответствующей целевому продукту зоны с помощью смеси метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 15 : 85), фильтрации через вату, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре около 40°C, получают 3,3мг(2R,3S)-4-а-ацетокси-2-а-бензоилокси-5-β,20-эпокси-1-β-гидрокси-10β-метокси-7-α,9-а-эпокси-такс-11-ен-13-а-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидрокси-пропионата в виде белого лака, характеристики которого следующие:

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектр(400МГц ; дейтерохлороформ ; при температуре 60°C ; δ в м. д. ; константы связывания J в Гц):

1,17(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,22(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,41(s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,67(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,94(s, 1H : OH en 1) ; 2,00(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,23 et 2,41(2 dd, соответств J = 15 et 8 et J = 15 et 10, 1H каждый : CH<sub>2</sub> en 14) ; de 2,20 à 2,40(mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,31(s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,33(s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 4,03(mf, 1H : OH en 2') ; 4,03 et 4,31(2 d, J = 7,5, 1H каждый : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,13(d, J = 6,5, 1H : H en 3) ; 4,29(d, J = 7, 1H : H en 9) ; 4,67(mt, 1H : H en 2') ; 4,77 (dd, J = 8,5 et 5,5, 1H : H en 7) ; 4,90(d, J = 7, 1H : H en 10) ; 4,93(s large, 1H : H en 5) ; 5,37(d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,61(d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,81(d, J = 6,5, 1H : H en 2) ; 6,06(mt, 1H : H en 13) ; 7,30(t, J = 7,5, 1H : H en para ароматическ en 3') ; 7,38 (t, J = 7,5, 2H : H en meta ароматическ en 3') ; 7,46(d, J = 7,5, 2H : H en ortho ароматическ. en 3') ; 7,49(t, J = 7 5 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en meta) ; 7,63(t, J = 7,5, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,13(d, J = 7,5, 2H:OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>H en ortho).

#### Пример 5

(2R,3S)-4-А-Ацетокси-2-а-бензоилокси-5-β,20-эпокси-1-β-гидрокси-7-α,9-а-окса-10β-пропаноилокси-такс-11-ен-13-а-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидрокси-пропионат может быть получен следующим образом:

К раствору 50мг(2R,4S,5R)-4-а-ацетокси-2-а-бензоилокси-5-β,20-эпокси-1-β-гидрокси-7-α,9-а-окса-10β-пропаноилокси-такс-11-ен-13-а-ил-3-трет.-бутоксикарбо-ниламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в 0,5см<sup>3</sup> этилацетата, поддерживаемому при температуре около 20°C, добавляют 0,0053см<sup>3</sup> концентрированной соляной кислоты(36% ; d = 1,18). После выдерживания в течение двух часов при температуре около 20°C сырую реакционную смесь очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии(1 препаративная пластина Мерк; силикагель 60F254 ; 20 x 20см; толщина 1мм) , элюируя смесью метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 5 : 95). После элюирования соответствующей целевому продукту зоны с помощью смеси метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 15 : 85), фильтрации через фриттированное стекло, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре около 40°C, получают 21мг(2R,3S)-4-а-ацетокси-2-а-бензоилокси-5-β,20-эпокси-1-β-гидрокси-7-α,9-а-окса-10α-пропаноилокси-такс-11-ен-13-а-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидрокси-пропионата в виде меренги белого цвета, характеристики которого следующие:

<sup>1</sup>H-ЯМР - спектр(400МГц ; дейтерохлороформ ; δ в м. д.):

1,18(t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> de 1' ethyle) ; 1,26(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,33(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,41(s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,69(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,92(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,23 et de 2,25 à 2,50(соответствен et mt, J = 16 et 8 Hz, 1H каждый : CH<sub>2</sub> 14) ; de 2,25 à 2,50(mt, 4H : CH<sub>2</sub> 6 et OCOCH<sub>2</sub> ethyle) ; 2,33(s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,97(s large, 1H : OH en 2') ; 4,03 et 4,31(2 d, J = 8 Hz, 1H каждый CH<sub>2</sub> 20) ; 4,13(d, J = 6 Hz, 1H : H 3) ; 4,68(mt, 1H : H 2') ; 4,84(dd, J = 8,5

et 5,5 Hz, 1H : H 7) ; 4,88(d, J = 6 Hz, 1H : H 9) ; 4,96(s large, 1H : H 5) ; 5,35(d large, J = 10 Hz, 1H : H 3') ; 5,58(d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,69 et 5,85(2d, J = 6Hz, 1H каждый ; H 2 et H 10) ; 6,05(t large, J = 8 Hz, 1H : H 13) ; 7,31(t, J = 7,5 Hz, 1H : H en para. ароматическ en 3') ; 7,39(t, J = 7,5 Hz, 2H : H en meta ароматическ en 3') ; 7,46(d, J = 7,5 Hz, 2H : H en ortho ароматическ en 3') ; 7,50(t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H meta) ; 7,53(t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H para) ; 8,13(d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H ortho).

(2R,4S,5R)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-7α,9α-окса-10β-пропаноилокси-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат может быть получен следующим образом:

К раствору 100мг(2R,4S,5R)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,10β-дигидрокси-7α,9α-окса-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в 1см<sup>3</sup> безводного пиридина, поддерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около 20°C последовательно добавляют 20мг N,N'-диметиламино-4-пиридина, затем 0,042см<sup>3</sup> пропионового ангидрида. После выдерживания в течение двух часов при температуре около 20°C, реакционную смесь разбавляют с помощью 5см<sup>3</sup> дихлорметана и 2см<sup>3</sup> дистиллированной воды. После декантации органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют через фриттированное стекло и концентрируют при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают бесцветное масло, которое очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии(3 препаративные пластины Мерк; силикагель 60F254 ; 20 x 20см ; толщина 1мм; наносят в виде раствора в минимальном количестве дихлорметана), элюируя смесью метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 5 : 95). После элюирования соответствующей целевому продукту зоны с помощью смеси метанола с дихлорметаном (в объемном соотношении 15 : 85), фильтрации через фриттированное стекло, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре около 40°C, получают 51мг(2R,4S,5R)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-7α,9α-окса-10β-пропаноилокси-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в виде меренги белого цвета, характеристики которого следующие:

<sup>1</sup>H-ЯМР - спектр(400МГц ; - дейтерохлороформ ; δ в м. д.):

1,04(t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> de 1' ethyle) ; 1,05(s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,24(s, 6H : CH<sub>3</sub>) ; 1,63(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,70(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,80(s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,10 et de 2,15 à 2,55(соответствен dd et mt, J = 16 et 8 Hz, 1H каждый CH<sub>2</sub> 14) ; de 2,15 à 2,55(mt, 4H : CH<sub>2</sub> 6 et OCOCH<sub>2</sub> ethyle) ; 3,80(s, 3H : ArOCH<sub>3</sub>) ; 3,92 et 4,22(2 d, J = 8 Hz, 1H каждый CH<sub>2</sub> 20) ; 4,02(d, J = 6 Hz, 1H : H 3) ; 4,62(d, J = 5 Hz, 1H : H 2') ; 4,73(dd, J = 8 et 7,5 Hz, 1H : H 7) ; 4,78(d, J = 6 Hz, 1H : H 9) ; 4,88(s large, 1H : H 5) ; 5,35(d large, J = 5 Hz, 1H : H 3') ; 5,63 et 5,75(2 d, J = 6 Hz, 1H каждый : H 2 et H 10) ; 5,93(t large, J = 8 Hz, 1H : H 13) ; 6,30(s large, 1H : H 5') ; 6,89(d, J = 8,5 Hz, 2H : H ароматич, en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,25 à 7,50(mt, 9H : H ароматически 3' - H ароматич en meta du OCH<sub>3</sub> et OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H meta) ; 7,58(t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H para) ; 8,03(d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H ortho).

(2R,4S,5R)-4-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,10β-дигидрокси-7α,9α-окса-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат может быть получен следующим образом:

К раствору 1,1г(2R,4S,5R)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-9,10-диоксо-7β-трифторметансульфонат-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в 30см<sup>3</sup> абсолютного этанола, поддерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около 0°C добавляют 60мг боргидрида натрия. После выдерживания в течение часа при температуре около 0°C, реакционную смесь разбавляют с помощью 100см<sup>3</sup> этилацетата. Органическую фазу промывают с помощью 50см<sup>3</sup> дистиллированной воды, затем 2 раза по 25см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют через фриттированное стекло и концентрируют при пониженном давлении(2,7кПа)при температуре около 40°C. Таким образом получают 1,04г меренги бледножелтого цвета, которую очищают путем хроматографим при атмосферном давлении на 50г диоксида кремния(0,063 - 0,2мм), содержащихся в колонке диаметром 2,5см, элюируя смесью метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 2 : 98) и собирая фракции по 20см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении(2,7 кПа) при температуре 40°C в течение двух часов. Таким образом получают 230мг(2R,4S,5R)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,10β-дигидрокси-7α,9α-окса-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в- виде меренги белого цвета, характеристики которого следующие:

<sup>1</sup>H-ЯМР - спектр(400МГц, дейтерохлороформ; δ в м. д.):

1,05(s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,10(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,25(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,58(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,70(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,85(s large, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,10 et 2,22(2 dd, J = 16 et 8 Hz 1H каждый : CH<sub>2</sub> 14) ; de 2,25 à 2,45(mt, 2H : CH<sub>2</sub> 6) ; 3,82(s, 3H : ArOCH<sub>3</sub>) ; 3,93 et 4,23(2 d, J = 8 Hz, 1H каждый CH<sub>2</sub> 20) ; 4,08(d, J = 6 Hz, 1H : H 3) ; 4,62(d, J = 5 Hz, 1H : H 2') ; de 4,70 à 4,80(mt, 2H : H 9 et H 10) ; 4,80(dd, J = 8,5 et 6 Hz, 1H : H 7) ; 4,88(s large, 1H : H 5) ; 5,36(mf, 1H : H 3') ; 5,75(d, J = 6 Hz, 1H : H 2) ; 6,02(t large, J = 8 Hz, 1H : H 13) ; 6,37(mf etale, 1H : H 5') ; 6,95(d, J = 8,5 Hz, 2H : H ароматич. en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,25 à 7,55(mt, 9H : H ароматич en 3' H ароматич en meta du OCH<sub>3</sub> et OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H meta) ; 7,65(t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H para) ; 8,07(d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H ortho).

(2R,4S,5R)-4α-ацетокси-2-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-9,10-диоксо-7β-трифторметансульфонат-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат может быть получен следующим образом:

К суспензии 2,2г(2R,4S,5R)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,10β-дигидрокси-9-оксо-7β-

трифторметансульфонат-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата и 4,5г активированного молекулярного сита 4 Ангстрема в 10см<sup>3</sup> безводного дихлорметана, поддерживаемой в атмосфере аргона, при температуре около 20°C быстро добавляют 1,8г пиридинийхлорхромата. Реакционную смесь перемешивают в течение 17 часов при температуре около 20°C, затем фильтруют через Clarcel, Твердый остаток промывают дихлорметаном, затем фильтрат концентрируют при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре около 40°C. Таким образом получают меренгу коричневого цвета, которую очищают путем хроматографии при атмосферном давлении на 200г диоксида кремния(0,063 - 0,2мм), содержащихся в колонке диаметром 4см, элюируя смесью метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 0,5 : 99,5) и собирая фракции по 20см<sup>3</sup>. Фракции, содержащие только целевой продукт, объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре 40 °C в течение двух часов. Таким образом получают 1,5г(2R,4S,5R)-4α-ацетокси-2-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-9,10-диоксо-7β-трифторметансульфонат-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в виде меренги желтого цвета, характеристики которого следующие:

1H-ЯМР - спектр(400МГц ; дейтерохлороформ ; δ в м. д.):

1,07(s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,20(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,27(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,58(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,85(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,94(mf, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,13 et 2,27(2 dd, J = 16 et 8 Hz, 1H каждый CH<sub>2</sub> 14) ; 2,13 et 2,82(2 mts, 1H каждый: CH<sub>2</sub> 6) ; 3,66(d, J = 6,5 Hz, 1H : H 3) ; 3,84(s, 3H : ArOCH<sub>3</sub>) ; 4,11 et 4,31(2 d, J = 8 Hz, 1H каждый: CH<sub>2</sub> 20) ; 4,58(d, J = 5 Hz, 1H : H 2') ; 4,81(d large, J = 10 Hz, 1H : H 5) ; 5,18(dd, J = 10 et 7,5 Hz, 1H : H 7) ; 5,44(mf, 1H : H 3') ; 5,77(d, J = 6,5 Hz, 1H : H 2) ; 6,11(t large, J = 8 Hz, 1H : H 13) ; 6,40(mf, 1H : H 5') ; 6,91(d, J = 8,5 Hz, 2H : H ароматич ; en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,30 à 7,50(mt, 7H : H ; ароматич en 3' - H ароматич , en meta du OCH<sub>3</sub>) ; 7,51(t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H meta) ; 7,66(t, J = 7,5 Hz, 1H : OCO C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H para) ; 8,02(d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H ortho).

(2R,4S,5R)-4α-Ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,10β-дигидрокси-9-оксо-7α-трифторметансульфонат-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат получают, например, по методике, описанной в патенте Франции 9408198(первая подача заявки 04. 07. 1994).

Пример 6

(2R,3S)-4α-Ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-10β-метокси-ацетокси-7α,9α-окса-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидрокси-пропионат может быть получен следующим образом:

К раствору 30мг(2R,4S,5R)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-10β-метоксияцетокси-7α,9α-окса-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в 1см<sup>3</sup> этилацетата, поддерживаемому при температуре около 20°C, добавляют 0,0053см<sup>3</sup> концентрированной соляной кислоты(36% ; d = 1,18). После выдерживания в течение 45 минут при температуре около 20°C, добавляют 0,002см<sup>3</sup> концентрированной соляной кислоты. После выдерживания в течение двух часов при температуре около 20°C, сырую реакционную смесь очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии(1 препаративная пластина Мерк; силикагель 60F254 ; 20 x 20см; толщина 0,5мм), элюируя смесью метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 5 : 95). После элюирования соответствующей целевому продукту зоны с помощью смеси метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 15 : 85), фильтрации через фриттированное стекло, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении (2,7кПа) при температуре около 40°C, получают 13мг(2R,3S)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-10β-метоксияцетокси-7α,9α-окса-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидрокси-пропионата в виде меренги белого цвета характеристики которого следующие:

1H-ЯМР - спектр(400МГц ; дейтерохлороформ ; δ в м. д.):

1,24(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,31(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,40(s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,67(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,86(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,99(s, 1H : OH en 1) - 2,20 et de 2,25 à 2,50(соответственн et mt, J = 16 et 8 Hz, 1H каждый: CH<sub>2</sub> 14) ; de 2,25 à 2,50(mt, 2H : CH<sub>2</sub> 6) ; 2,31(s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,44(s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,87(s large, 1H : OH en 2') ; 4,01 et 4,18(2 d, J = 8 Hz, 1H каждый : CH<sub>2</sub> 20) ; 4,04 et 4,11(2 d, J = 16,5 Hz, 1H каждый: OCOC<sub>2</sub>O) ; 4,10(d, J = 6 Hz, 1H : H 3) ; 4,64(mt, 1H : H 2') ; 4,80(dd, J = 8,5 et 5,5 Hz, 1H : H 7) ; 4,86(d, J = 6 Hz, 1H : H 9) ; 4,92(s large, 1H : H 5) ; 5,30(d large, J = 10 Hz, 1H : H 3') ; 5,53(d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,74 et 5,80(2 d, J = 6 Hz, 1H каждый : H 2 et H 10) ; 6,01(t large, J = 8 Hz, 1H : H 13) ; 7,30(t, J = 7,5 Hz, 1H : H en para de ароматич. en 3') ; 7,36(t, J = 7,5 Hz, 2H : H en meta de ароматич en 3') ; 7,42(d, J = 7,5 Hz, 2H : H en ortho ароматич en 3') ; 7,47(t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H meta) ; 7,61(t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H para) ; 8,11(d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H ortho).

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

К раствору 90мг(2R,4S,5R)-4α-ацетокси-2α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,10β-дигидрокси-7α,9α-окса-7β-трифторметансульфонат-такс-11-ен-13α-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в 2см<sup>3</sup> безводного тетрагидрофурана, поддерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около -78°C добавляют 0,093см<sup>3</sup> н-бутиллития(в виде 1,6М раствора в гексане), затем , спустя 8 минут, 0,023см<sup>3</sup> метоксияцетилхлорида. Охлаждающую баню удаляют, затем сырую реакционную смесь, после доведения её до температуры около 20°C, очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии(2 препаративные пластины Мерк ; силикагель 60F254 ; 20 x 20 см ; толщина 1мм), элюируя смесью метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 5 : 95). После элюирования соответствующей целевому продукту зоны с помощью смеси метанола с

дихлорметаном(в объемном соотношении 15 : 85), фильтрации через фриттированное стекло, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении(2,7 кПа) при температуре около 40°C, получают 31мг(2R,4S,5R)-4-ацетокси-2-α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-10β-метоксиацетокси-7-α,9-окса-такс-11-ен-13-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в виде меренги белого цвета, характеристики которого следующие:

1H-ЯМР - спектр(400МГц ; дейтерохлороформ ; δ в м. д.):

1,05(s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,26(s, 6H : CH<sub>3</sub>) ; 1,64(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,67(mf, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,78(s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,10 et 2,21(2 dd, J = 16 et 8,5 Hz, 1H каждый : CH<sub>2</sub> 14) ; 2,29(mt, 2H : CH<sub>2</sub> 6) ; 3,45(s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,81(s, 3H : ArOCH<sub>3</sub>) ; 3,92 et 4,24(2 d, J = 8 Hz, 1H каждый : CH<sub>2</sub> 20) ; 4,00(d, J = 6 Hz, 1H : H 3) ; 4,03 et 4,10(2 d, J = 16 Hz, 1H каждый : OCOCH<sub>2</sub>0) ; 4,62(d, J = 5 Hz, 1H : H 2') ; 4,75(dd, J = 8 et 7,5 Hz, 1H : H 7) ; 4,82(d, J = 6 Hz, 1H : H 9) ; 4,85(s large, 1H : H 5) ; 5,34(mf, 1H : H 3') ; 5,68 et 5,75(2 d, J = 6 Hz, 1H каждый : H 2 et H 10) ; 5,95(mt, 1H : H 13) ; de 6,30 à 6,45(mf tres etale, 1H : H 5') ; 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H ароматич- en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,25 à 7,50(mt, 9H : H ароматич en 3' - H . ароматич en meta du OCH<sub>3</sub> et OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H meta) ; 7,62(t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H para) ; 8,06(d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ortho).

Пример 7

(2R,3S)-4-α-Ацетокси-2-α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-10β-диметил-аминокарбонилокси-7-α,9-окса-такс-11-ен-13-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидрокси-пропионат может быть получен следующим образом:

К раствору 40мг(2R,4S,5R)-4-ацетокси-2-α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-10β-диметиламинокарбонилокси-7-α,9-окса-такс-11-ен-13-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в 1 см<sup>3</sup> этилацетата, поддерживаемому при температуре около 20°C, добавляют 0,0043см<sup>3</sup> концентрированной соляной кислоты(36% ; d = 1,18). После выдерживания в течение полутора часов при температуре около 20°C, сырую реакционную смесь очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии(2 препаративные пластины Мерк ; силикагель 60F254 ; 20 x 20см ; толщина 0,5мм), элюируя смесью метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 5 : 95). После элюирования соответствующей целевому продукту зоны с помощью смеси метанола с дихлорметаном (в объемном соотношении 15 : 85), фильтрации через фриттированное стекло, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении(2,7кПа) при температуре около 40°C, получают 20мг(2R,3S)-4-ацетокси-2-α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-10β-диметиламинокарбонилокси-7-α,9-окса-такс-11-ен-13-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидрокси-пропионата в виде меренги белого цвета, характеристики которого следующие:

1H-ЯМР - спектр(400МГц ; дейтерохлороформ ; δ в м. д.):

Spectre de R. M. N. <sup>1</sup> H(400 MHz, CDC1<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,24(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,31 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,40(s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,69(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,91(s, 1H : OH en 1) ; 1,97(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,22 et de 2,25 à 2,50(соответств dd et mt, J = 16 et 8 Hz, 1H каждый: CH<sub>2</sub> 14) ; de 2,25 à 2,50(mt, 2H : CH<sub>2</sub> 6) ; 2,32(s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 2,94 et 2,96(2 s, 3H каждый N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 3,96(s large, 1H : OH en 2') ; 4,03 et 4,31(2 d, J = 8 Hz, 1H каждый: CH<sub>2</sub> 20) ; 4,13(d, J = 6 Hz, 1H : H 3) ; 4,67(mt, 1H : H 2') ; 4,81(dd, J = 8,5 et 5,5 Hz, 1H : H 7) ; 4,91(d, J = 6 Hz, 1H : H 9) ; 4,95(s large, 1H : H 5) ; 5,24(d large, J = 10 Hz, 1H : H 3') ; 5,58(d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,69 et 5,83(2 d, J = 6 Hz, 1H каждый : H 2 et H 10) ; 6,07(t large, J = 8 Hz, 1H : H 13) ; 7,31(t, J = 7,5 Hz, 1H : H en para ароматич , en 3') ; 7,39(t, J = 7,5 Hz, 2H : H en meta ароматич . en 3') ; 7,46(d, J = 7,5 Hz, 2H : H en ortho . ароматическ en 3') ; 7,48(t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H meta) ; 7,62(t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H para) ; 8,13(d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H ortho).

(2R,4S,5)-4-α-Ацетокси-2-α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-10β-диметиламинокарбонилокси-7-α,9-окса-такс-11-ен-13-ил-3-трет.-бутоксикарбо-ниламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат может быть получен следующим образом:

К раствору 100мг(2R,4S,5R)-4-ацетокси-2β-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β,10β-дигидрокси-1-α,9-окса-такс-11-ен-13-ил-3-трет.-бутоксикарбонил-амино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в 2см<sup>3</sup> безводного тетрагидрофурана, поддерживаемому в атмосфере аргона, при температуре около -78°C добавляют 0,103см<sup>3</sup> н-бутиллития(в виде 1,6М раствора в гексане), затем, спустя 5 минут, 0,0253см<sup>3</sup> диметиламинокарбамоилхлорида. После выдерживания в течение 30 минут при температуре около -78°C, охлаждающую баню удаляют, затем сырую реакционную смесь, после доведения её до температуры около 20°C, разбавляют с помощью 1см<sup>3</sup> дистиллированной воды. После декантации водную фазу повторно экстрагируют с помощью 2см<sup>3</sup> этилацетата. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния, фильтруют через фриттированное стекло и концентрируют при пониженном давлении(2,7 кПа) при температуре около 40°C.

Таким образом получают 99мг бесцветного лака, который очищают путем препаративной тонкослойной хроматографии(2 препаративные пластины Мерк ; силикагель 60F254 ; 20 x 20см ; толщина 1мм ; наносят в виде раствора в минимальном количестве дихлорметана), элюируя смесью метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 5 : 95). После элюирования соответствующей целевому продукту зоны с помощью смеси метанола с дихлорметаном(в объемном соотношении 15 : 85), фильтрации через фриттированное стекло, затем выпаривания растворителей при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре около 40°C, получают 43мг(2R,4S,5R)-4-ацетокси-2-α-бензоилокси-5β,20-эпокси-1β-гидрокси-10β-диметиламинокарбонилокси-7-α,9-окса-такс-11-ен-13-ил-3-трет.-бутоксикарбониламино-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в виде меренги белого цвета, характеристики которого следующие:

1H-ЯМР - спектр(400МГц ; дейтерохлороформ ; δ в м. д.):

1,05(s,9H:C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);1,24(s, 6H : CH<sub>3</sub>) ; 1,61(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,70(s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,81(s, 1H : OH en 1) ; 1,87(s, 3H

: COCH<sub>3</sub>) ; 2,14 et de 2,15 à 2,35( соответств: dd et mt, J = 16 et 8 Hz, 1H каждый : CH<sub>2</sub> 14) ; de 2,15 à 2,35(mt, 2H : CH<sub>2</sub> 6) ; 2,92(s, 6H : N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 3,80(s, 3H : ArOCH<sub>3</sub>) ; 3,92 et 4,23(2 d, J = 8 Hz, 1H каждый : CH<sub>2</sub> 20) ; 4,02(d, J = 6 Hz, 1H : H 3) ; 4,62(d, J = 5 Hz, 1H : H 2') ; 4,71(dd, J = 8 et 7,5 Hz, 1H : H 7) ; 4,83(d, J = 6 Hz, 1H : H 9) ; 4,88(s large, 1H : H 5) ; 5,35(d large, J = 5 Hz, 1H : H 3') ; 5,68 et 5,77(2 d, J = 6 Hz, 1H : H 2 et H 10) ; 6,00(t large, J = 8 Hz, 1H : H 13) ; 6,30(s, 1H : H 5') ; 6,92(d, J = 8,5 Hz, 2H : H ароматическ ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,25 à 7,50(mt, 9H : H ароматическ 3' – H ароматическ en meta du OCH<sub>3</sub> et OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H meta) ; 7,60(t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H para) : 8.05(d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H ortho).

Новые продукты общей формулы(I), в которой Z означает радикал общей формулы(II), проявляют значительную ингибирующую активность в отношении отклоняющейся от нормы пролиферации клеток и обладают терапевтическими свойствами, позволяющими лечить заболевания, при которых имеются патологические состояния, ассоциированные с отклоняющейся от нормы пролиферацией клеток. Патологические состояния включают отклоняющуюся от нормы пролиферацию злокачественных и незлокачественных клеток различных тканей и/или органов, к которым относятся, причем этот перечень не является исчерпывающим, мышечные, костные или соединительные ткани, кожа, головной мозг, легкие, половые органы, лимфатические или почечные системы, клетки крови или грудные клетки, печень, пищеварительный аппарат, поджелудочная железа и щитовидные или надпочечные железы. Эти патологические состояния также могут включать псориаз, твердые(солидные) опухоли, злокачественные опухоли яичника, молочной железы, головного мозга, простаты, ободочной кишки, желудка, почки или яичек, ангиосаркоматоз

Капоши, холангиокарциному, хориокарциному, нейробластому, опухоль Вильмса, болезнь Ходжкина, меланомы, множественные миеломы, хронические лимфоцитарные лейкемии, острые или хронические гранулоцитарные лимфомы. Новые продукты согласно изобретению особенно пригодны для лечения рака яичника. Продукты согласно изобретению могут быть использованы для предотвращения или замедления появления или повторного появления патологических состояний или для лечения этих патологических состояний.

Продукты согласно изобретению можно вводить больному в различных формах, приспособленных к выбранному пути введения, которым предпочтительно является парентеральный или пероральный путь введения. Введение парентеральным путем включает внутривенное, интраперитонеальное, внутримышечное или подкожное введения. Особенно предпочтительным является интраперитонеальное или внутривенное введение.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, которые содержат по крайней мере один продукт общей формулы(I) в достаточном количестве, применимом для использования в терапии человека или животного. Композиции могут быть получены обычными способами при использовании одной(одного) или нескольких фармацевтически приемлемых добавок, носителей или эксципиентов. Приемлемые носители включают разбавители, стерильные водные среды и различные нетоксичные растворители. Предпочтительно композиции находятся в форме водных растворов или суспензий, 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 квалификации фармацевтов.

Для парентерального введения используют стерильные водные или неводные растворы или суспензии. Для приготовления неводных растворов или суспензий можно использовать природные растительные масла, как, например, оливковое масло, кунжутное масло, или парафиновое масло или сложные органические эфиры для инъекций, как, например, этилолеат. Водные стерильные растворы могут представлять собой раствор фармацевтически приемлемой соли, растворенной в воде. Водные растворы пригодны для внутривенного введения в соответствии с тем, где надлежащим образом установлено значение pH и где реализована изотоничность, например, с помощью достаточного количества хлорида натрия или глюкозы. Стерилизацию можно осуществлять путем нагревания или любым другим способом, который не ухудшает композицию.

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 прописать пригодную дозировку. Композиции предпочтительно получают таким образом, что разовая доза содержит около 0,01 - 1000мг активного продукта для введения парентеральным путем.

Лечение можно проводить одновременно с другими терапевтическими обработками, при которых используют антинеопластические лекарственные средства, моноклональные антитела, иммунологические терапии или рентгенотерапии или модификаторы 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 отклоняющейся от нормы пролиферацией клеток, представляют собой, не исчерпывающим образом, алкилирующие агенты, такие, как горчичные газы, как мехлоретамин, циклофосфамид, мелфалан и хлорамбуцил; алкилсульфонаты, как бисульфат; нитрозомочевины, как кармустин, ломустин, семустин и стрептозоцин; триазены, как дакарбазин; антиметаболиты, как аналоги фолиевой кислоты, как метотрексат; аналоги пиримидина, как флуороурацил и цитарабин; аналоги пуринов, как меркаптопурин и тиогуанин; природные продукты, такие, как алкалоиды барвинка, как

винбластин, винкристин и ведезин; эпиподофиллотоксины, как этопосид и тенипосид; антибиотики, как дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин, пликамицин и митомицин; ферменты, как L - аспарагиназа; различные агенты, как координационные платиновые комплексы, такой, как цисплатина; замещенные мочевины, такие, как гидроксимочевина; производные метилгидразина, как прокарбазин; адrenomортикоидные супрессоры, как митотан и аминоклoтетимид; гормоны и антагонисты, как адренокортикостероиды, как преднизолон, прогестины, как гидроксипрогестеронкапроат, метоксипрогестеронацетат и мегестролацетат; эстрогены, как диэтилстильбестрол и этинилэстрадиол; антиэстрогены, как тамоксифен; андрогены, как тестостеронпропионат и флюоксиместерон.

Используемыми для осуществления способов согласно изобретению дозами являются такие, которые позволяют проводить профилактическую обработку или достигать максимума терапевтического ответа. Дозы изменяются в зависимости от формы введения, конкретного выбранного продукта и характеристик, присущих излечиваемому субъекту. Обычно -дозы являются такими, которые терапевтически эффективны для лечения нарушений, возникающих вследствие отклоняющейся от нормы пролиферации клеток. Продукты согласно изобретению можно вводить настолько часто, насколько это необходимо для достижения желательного терапевтического эффекта. Некоторые больные могут быстро реагировать на относительно сильные или слабые дозы, затем нуждаясь в поддерживающих слабых дозах или вообще обходясь без лекарства. Обычно слабые дозы используют в начале лечения и, если необходимо, вводят всё более и более сильные дозы вплоть до достижения оптимального эффекта. Для других больных может оказаться необходимым введение поддерживающих доз 1 - 8 раз в день, предпочтительно 1 - 4 раза, в зависимости от физиологических потребностей рассматриваемого больного. Также возможно, что для некоторых больных необходимо вводить лекарство 1 - 2 раза в день.

Для человека дозы обычно составляют 0,01 - 200мг/кг. Для интраперитонеального введения дозы обычно составляют 0,1 - 100мг/кг и предпочтительно 0,5 - 50мг/кг и ещё более специфически 1 - 10мг/кг. Для введения внутривенно дозы обычно составляют 0,1 - 50мг/кг и предпочтительно 0,1 - 5мг/кг и ещё более специфически 1 - 2мг/кг. Разумеется, что для выбора наиболее соответствующей дозировки нужно учитывать 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

40мг полученного в примере 1 продукта растворяют в 1см<sup>3</sup> эмульфора EL 620 и 1см<sup>3</sup> этанола, затем раствор разбавляют добавлением 18см<sup>3</sup> физиологической сыворотки.

Композицию вводят путем перфузии в течение 1 часа путем введения в физиологическом растворе.