



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 44227

(13) C2

(51) 6 C07D305/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 10-ДЕЗАЦЕТИЛБАККАТИНУ III (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) 95038244

(22) 04 10 1993

(24) 15 02 2002

(86) PCT/FR93/00972, 04 10 1993

(31) 92/11746

(32) 05 10 1992

(33) FR

(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р.

(72) Жан-Клод Гольє, FR, Бернадетт Мандар, FR,
Родольф Марграфф, FR

(73) РОН-ПУЛЕНК РОРЕР С А, FR

(56) WO, 92/07842, 14 05 1992, кл. C07D 305/14
US 4 814 470, 21 03 1989, кл. A01N 43/02(57) 1 Способ получения 10-дезацетилбаккатина
III из различных частей тиса (Taxus sp.), отличающийся тем, что1) обрабатывают измельченные части тиса али-
фатическим спиртом для получения спиртового
экстракта, содержащего 10-дезацетилбаккатин III,
2) разбавляют спиртовой экстракт, при необходи-
мости концентрированный, водой,3) нерастворимые продукты, присутствующие в
полученном водно-спиртовом растворе, отделяют
фильтрованием, декантацией или центрифугиро-
ванием,4) почти полностью удаляют спирт из полученного
водно-спиртового раствора,5) экстрагируют 10-дезацетилбаккатин III, содер-
жащийся в полученной таким образом водной фа-
зе, подходящим органическим растворителем,6) удаляют растворитель из полученного таким
образом органического экстракта,7) селективно кристаллизуют 10-
дезацетилбаккатин III из полученного таким обра-
зом остатка, потом

8) выделяют очищенный 10-дезацетилбаккатин III

2 Способ получения 10-дезацетилбаккатина III из
различных частей тиса (Taxus sp.), отличающийся
тем, что1) обрабатывают измельченные части тиса али-
фатическим спиртом для получения спиртового
экстракта, содержащего 10-дезацетилбаккатин III,
2) экстрагируют спиртовой экстракт органическим
растворителем,3) отделяют декантацией полученную водно-
спиртовую фазу,

4) разбавляют водой водно-спиртовую фазу,

5) отделяют фильтрованием, декантацией или

центрифугированием нерастворимые продукты,
содержащиеся в полученном водно-спиртовом
растворе,6) экстрагируют 10-дезацетилбаккатин III из от-
фильтрованной водно-органической фазы органи-
ческим растворителем,7) полностью или частично удаляют растворитель
из органического экстракта, содержащего 10-
дезацетилбаккатин III,8) селективно кристаллизуют 10-
дезацетилбаккатин III из раствора или полученно-
го остатка в органическом растворителе, и

9) выделяют 10-дезацетилбаккатин III

3 Способ по любому из пп 1 или 2, отличаю-
щийся тем, что получают спиртовой экстракт при
перемешивании измельченных при необходимости
высушенных частей тиса в алифатическом
спирте, выбранном среди метанола, этанола, про-
панола, изопропанола и трет-бутанола4 Способ по п. 3, отличающийся тем, что алифа-
тическим спиртом является метанол5 Способ по любому из пп 1 или 2, отличаю-
щийся тем, что измельченные при необходимости
высушенные части тиса получают при операциях
измельчения при необходимости сушки, которые
могут предшествовать или следовать за опера-
циями замораживания и размораживания свежих
частей растения или включаются в операции за-
мораживания и размораживания свежих частей
растения6 Способ по одному из пунктов 1, 3, 4 или 5, от-
личающийся тем, что разбавляют водой мета-
нольный экстракт, при необходимости концентри-
рованный таким образом, чтобы соотношение
между массами разбавленной смеси и сухого ма-
териала, содержащегося в спиртовом экстракте,
составляло между 4 и 8, и чтобы разбавленная
смесь вода-спирт содержала 10-30 % спирта, что-
бы получить водно-спиртовой раствор7 Способ по одному из пунктов 1, 3, 4 или 5, от-
личающийся тем, что нерастворимые продукты
выделяют из водно-спиртового раствора филь-
трованием, декантацией или центрифугированием8 Способ по одному из пунктов 1, 3, 4 или 5, от-
личающийся тем, что удаляют спирт из водно-
спиртового раствора отгонкой, при необходимости
при пониженном давлении

9 Способ по одному из пунктов 1, 3, 4 или 5, от-

(13) C2

(11) 44227

(19) UA

личающийся тем, что экстрагируют 10-дезацетилбаккатын III из водной фазы, полученной после удаления спирта, органическим растворителем

10 Способ по п 9, **отличающийся** тем, что органический растворитель выбран среди простых эфиров и алифатических сложных эфиров

11 Способ по п 10, **отличающийся** тем, что простые эфиры выбирают среди метил-трет-бутилового эфира, этил-трет-бутилового эфира, метил-н-бутилового эфира, метил-н-амилового эфира, этил-трет-амилового эфира, трет-бутилацетата, трет-бутилпропионата и трет-амилацетата

12 Способ по п 9, **отличающийся** тем, что сложные алифатические эфиры выбирают среди этилацетата, пропилацетата, изопропилацетата, н-бутилацетата, трет-бутилацетата, метил-трет-бутилацетата, трет-бутилпропионата и трет-амилацетата

13 Способ по п 9, **отличающийся** тем, что органическим растворителем является этилацетат или н-бутилацетат

14 Способ по одному из пп 2, 3, 4 или 5, **отличающийся** тем, что спиртовую фазу экстрагируют органическим растворителем, выбранным среди ароматических углеводородов

15 Способ по п 11, **отличающийся** тем, что ароматический углеводород выбран среди толуола и ксилола

16 Способ по одному из пунктов 2, 3, 4 или 5, **отличающийся** тем, что разбавляют водно-спиртовую фазу, отделенную декантацией, при добавлении воды таким образом, чтобы содержание спирта в растворе составляло 20-40% масс

17 Способ по одному из пунктов 2, 3, 4 или 5, **отличающийся** тем, что нерастворимые продукты выделяют из разбавленного водно-спиртового раствора фильтрованием, декантацией или центрифугированием

18 Способ по одному из пунктов 2, 3, 4 или 5, **отличающийся** тем, что экстрагируют 10-дезацетилбаккатын III из водно-спиртовой фазы органическим растворителем

19 Способ по п 18, **отличающийся** тем, что растворитель выбран среди простых эфиров и алифатических сложных эфиров

20 Способ по п 19, **отличающийся** тем, что простые эфиры выбирают среди метил-трет-бутилового эфира, этил-трет-бутилового эфира, метил-н-бутилового эфира, метил-н-амилового эфира, этил-трет-амилового эфира, трет-

бутилизопропилового эфира, этилизобутилового эфира, трет-бутил-н-пропилового эфира и этил-н-гексилового эфира

21 Способ по п 20, **отличающийся** тем, что сложные алифатические эфиры выбирают среди этилацетата, пропилацетата, изопропилацетата, н-бутилацетата, метил-трет-бутилацетата, трет-бутилпропионата и трет-амилацетата

22 Способ по п 20, **отличающийся** тем, что органический растворитель является этилацетатом или н-бутилацетатом

23 Способ по одному из пунктов 2, 3, 4 или 5, **отличающийся** тем, что полностью или частично концентрируют органический экстракт, содержащий 10-дезацетилбаккатын III, путем отгонки при необходимости при пониженном давлении

24 Способ по одному из пунктов 1, 2, 3, 4 или 5, **отличающийся** тем, что селективно кристаллизуют 10-дезацетилбаккатын III из органического растворителя, выбранного среди алифатических нитрилов, при необходимости, смешанных с алифатическим спиртом, или алифатическим сложным эфиром, или алифатическим кетоном

25 Способ по п 24, **отличающийся** тем, что алифатические нитрилы выбраны среди ацетонитрила и пропионитрила

26 Способ по п 24, **отличающийся** тем, что алифатический спирт выбран среди метанола, этанола, пропанола, изопропанола и н-бутанола

27 Способ по п 24, **отличающийся** тем, что сложный алифатический эфир выбран среди этилацетата, изопропилацетата, н-бутилацетата и трет-бутилацетата

28 Способ по п 24, **отличающийся** тем, что кетон выбран среди ацетона, метилэтилкетона, метилпропилкетона, метил-н-бутилкетона и метилизобутилкетона

29 Способ по п 24, **отличающийся** тем, что селективную кристаллизацию проводят из ацетонитрила, при необходимости ассоциированного с этанолом, и/или этилацетатом, или н-бутилацетатом, и/или ацетоном

30 Способ по одному из пунктов 1, 2, 3, 4 или 5, **отличающийся** тем, что очищенный 10-дезацетилбаккатын III выделяют фильтрованием, декантацией или центрифугированием

31 Способ по любому из пп 1-30, **отличающийся** тем, что 10-дезацетилбаккатын III экстрагируют из листьев тиса

32 Способ по пункту 31, **отличающийся** тем, что тис принадлежит к разновидности *Taxus baccata*, *Taxus breviflora*, *Taxus Canadensis*, *Taxus cupidata*, *Taxus frondana*, *Taxus media* или *Taxus wallichiana*

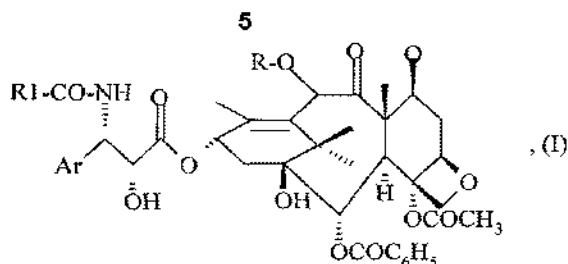
Изобретение относится к способам селективного получения промежуточных продуктов, используемых для полусинтетических способов получения таксола, таксотера или их аналогов из различных частей растений, содержащих эти промежуточные продукты

Более конкретно, изобретение относится к получению 10-дезацетилбаккатына III из коры, ство-

ла, корней или листьев различных видов тиса

Таксол и таксотер, а также их аналоги общей формулы от обработанной части растения

Таксотер, который не существует в природном виде, может быть получен полусинтетическим путем из 10-дезацетилбаккатына III формулы



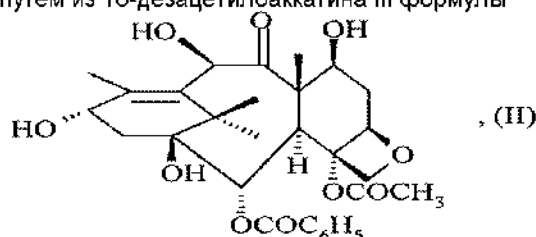
которые проявляют ценные противоопухолевые и противолейкемические свойства, представляют собой прекрасные химиотерапевтические агенты для лечения ряда раковых заболеваний, таких как, например, рак груди, простаты, ободочной кишки, желудка, почек или тестикул и, более конкретно, рака яичников

Так, в общей формуле (1) Ag может означать возможно замещенный фенильный радикал, R может быть атомом водорода или ацетильным радикалом, или N-замещенным карбамоильным радикалом, R' является атомом водорода или N-замещенным карбамоильным радикалом и R₁ является фенильным радикалом или R₂-O-радикалом, в котором R₂ является алкильным, алкенильным, алкинильным, циклоалкильным, циклоалкенильным, бициклоалкильным, фенильным или гетероциклическим радикалом

Таксол соответствует продукту общей формулы (I), в которой Ag и R являются фенильным радикалом и R является ацетильным радикалом и R' является атомом водорода, а таксотер соответствует продукту общей формулы (I), в которой Ag является фенильным радикалом R и R' являются атомом водорода и R₁ является трет-бутоксирадикалом

Таксол, который существует в природном состоянии в различных видах тисса, в которых он находится в незначительных количествах, трудно выделить без проведения полной разрушающей обработки растения. Например, таксол может быть выделен по методике CHU HUANG et coll, J Natl Prod, 49, 665 (1986), который заключается в обработке измельченной коры *Taxus brevifolia* метанолом, концентрировании экстракта, экстракции концентрата дихлорметаном, повторном концентрировании, диспергировании остатка в смеси гексан-ацетон (1 - 1 по объему), очистке растворимой части хроматографией на колонке с флорисилом для получения сырого таксола, который очищают последовательными перекристаллизациями из смесей метанол-вода и гексан-ацетон, потом хроматографией и снова кристаллизацией. Количества экстрагированного таким образом таксола могут составлять от 0,005 до 0,017% от обработанной части растения

Таксотер, который не существует в природном виде, может быть получен полусинтетическим путем из 10-дезацетилбаккатина III формулы



по методикам, которые описаны, например, в патентах США № 4814470 или № 4924012 или в международной заявке PCT WO 92/09589

Таксол также может быть получен по способам, которые включают применение 10-дезацетилбаккатина III, или проходя через промежуточное получение таксотера в условиях, описанных в патенте США № 4857653, или через этерификацию баккатина III в условиях, описанных в европейских патентах EP 400971 или EP 428376, или путем этерификации 10-дезацетилбаккатина III и ацетилирования в условиях, описанных в патенте США № 4924011

Различные виды тисса (*Taxus baccata*, *Taxus brevifolia*, *Taxus canadensis*, *Taxus cupidata*, *Taxus floridana*, *Taxus medoa*, *Taxus wallichiana*) содержат производные таксана, основная часть которых по существу является таксомом и 10-дезацетилбаккатинном III, другие производные, более конкретно, являются цефаломаннином, 10-дезацетилцефаломаннином или баккатинном III, необязательно связанными с сахарами

Тогда как таксол находится главным образом в стволе и в коре, 10-дезацетилбаккатин III находится главным образом в листьях. Кроме того, содержание 10-дезацетилбаккатина III в листьях обычно превышает концентрацию в них таксола, который находится в коре, стволе или в листьях

Результатом этого является то, что особенно важно иметь возможность располагать 10-дезацетилбаккатинном III, что является существенным при получении намного более значительных количеств таксола, чем при прямой экстракции из тисса, а также при получении таксотера

При экстракции 10-дезацетилбаккатина III из листьев тисса не проводят полного разрушения растения, листья которого могут быть использованы снова после каждого цикла роста

Обычно известные способы экстракции производных таксана, содержащихся в различных частях тисса (кора, ствол, корни, листья) требуют применения длительных и дорогостоящих хроматографических методик, которые позволяют полностью и количественно разделить производные таксана, исходно присутствующие в растении

Согласно способу, описанному в патенте США № 4814470, в котором применяют мацерацию хвои в этаноле, экстракцию таким органическим растворителем, как метилхлорид, и последовательные хроматографии, можно выделить примерно 40% 10-дезацетилбаккатина, содержащегося в листьях

Различные компоненты производных таксана, присутствующие в различных частях тисса, также могут быть выделены по способам с применением "обратной" жидкофазной хроматографии, которые описаны, в частности в международной заявке PCT WO 92/07842. Эти способы по существу заключаются в обработке сырых экстрактов тисса "обратной" жидкофазной хроматографией на адсорбенте, на котором фиксируются производные таксана, элюировании производных таксана и их выделении. Согласно этому способу можно выделить примерно 25% 10-дезацетилбаккатина III, содержащегося в листьях

Теперь обнаружено, что и это является объек-

том изобретения, что 10-дезацетилбаккатин III может быть селективно экстрагирован из различных частей тисса и, более конкретно, из листьев простым способом, не требующим хроматографических методик. Например, можно экстрагировать примерно 75% 10-дезацетилбаккатина III, имеющегося в листьях.

Более конкретно, способ согласно изобретению заключается в том, что

1 обрабатывают измельченные части тисса (*Taxus Sp*) алифатическим спиртом, чтобы получить спиртовой экстракт, содержащий 10-дезацетилбаккатин III,

2 разбавляют водой спиртовой экстракт, необязательно концентрированный,

3 отделяют нерастворимые продукты, имеющиеся в полученном водно-спиртовом растворе, фильтрацией, декантацией или центрифугированием,

4 почти полностью удаляют спирт из водно-спиртового раствора,

5 экстрагируют 10-дезацетилбаккатин III из полученной таким образом водной фазы с помощью подходящего органического растворителя,

6 удаляют растворитель из полученного таким образом органического экстракта, содержащего 10-дезацетилбаккатин III,

7 селективно кристаллизуют 10-дезацетилбаккатин III из полученного таким образом остатка в органическом растворителе,

8 выделяют очищенный 10-дезацетилбаккатин III,

или же в том, что

1 обрабатывают измельченные части тисса (*Taxus Sp*) алифатическим спиртом, чтобы получить спиртовой экстракт, содержащий 10-дезацетилбаккатин III,

2 экстрагируют спиртовой экстракт органическим растворителем,

3 отделяют декантацией полученную водно-спиртовую фазу,

4 разбавляют водой водно-спиртовую фазу,

5 отделяют нерастворимые продукты, имеющиеся в полученном водно-спиртовом растворе, фильтрацией, декантацией или центрифугированием,

6 экстрагируют 10-дезацетилбаккатин III из отфильтрованной водно-спиртовой фазы органическим растворителем,

7 удаляют полностью или частично растворитель из органического экстракта, содержащего 10-дезацетилбаккатин III,

8 селективно кристаллизуют 10-дезацетилбаккатин III из раствора или полученного остатка в органическом растворителе,

9 выделяют очищенный 10-дезацетилбаккатин III.

Способ согласно изобретению может быть осуществлен с любой подходящей частью тисса, такой как кора, ствол, корни или листья. Тисс, используемый для осуществления способа согласно изобретению, предпочтительно относится к видам *Taxus baccata*, *Taxus brevifolia*, *Taxus canadensis*, *Taxus cupidata*, *Taxus floridana*, *Taxus medoa*, *Taxus wallichiana*.

Особенно выгодно использовать листья тисса

(*Taxus baccata*, *Taxus brevifolia*), которые обычно более обогащены 10-дезацетилбаккатином III. Для лучшего осуществления способа предпочтительно использовать различные части тисса в измельченной форме и необязательно высушенными. Используемые фрагменты могут иметь размеры от 0,5 мм до нескольких миллиметров. Из соображений удобства может быть выгодно использовать фрагменты, средние размеры которых менее 1 мм. Измельченные при необходимости высушенные части тисса могут быть получены путем проведения операций измельчения и при необходимости сушки, которые при необходимости предшествуют или следуют за операциями замораживания и размораживания свежих частей растений или включаются в операции замораживания и размораживания свежих частей растений.

Спиртовой экстракт получают при перемешивании смеси, которая может быть нагретой, измельченных и при необходимости высушенных частей тисса со спиртом, обычно выбранным из метанола, этанола, пропанола, изопропанола и трет-бутанола. Особенно выгодно использовать метанол.

Спиртовой экстракт, содержащий 10-дезацетилбаккатин III, может быть обработан по одной из следующих методик.

1) Спиртовой экстракт, содержащий 10-дезацетилбаккатин III, разбавляют при добавлении воды, чтобы получить водно-спиртовой раствор.

Для осуществления способа выгодно работать в определенных условиях разбавления и содержания спирта в водной фазе, чтобы избежать потерь 10-дезацетилбаккатина III и устранить по возможности большое количество нерастворимых продуктов. В этих условиях может быть необходимо концентрировать спиртовой экстракт, содержащий 10-дезацетилбаккатин III, до разбавления водой.

Более конкретно, разбавление при добавлении воды в спиртовой экстракт, при необходимости сконцентрированной отгонкой, предпочтительно при пониженном давлении должно быть выполнено таким образом, чтобы массовое отношение между разбавленной смесью и сухим материалом, содержащимся в спиртовом экстракте, было между 4 и 8, разбавленная смесь вода-спирт содержит 10 - 30 мас. % спирта.

Продукты, нерастворимые в полученном таким образом водно-спиртовом растворе, удаляют по обычным методикам, предпочтительно фильтрацией, декантацией или центрифугированием. Когда удаление проводят фильтрацией, может быть выгодным работать в присутствии фильтрующего агента, такого как инфузорная земля (цеолит), и флокулянта.

Предпочтительно удаление спирта из полученного таким образом водно-спиртового раствора осуществляют при отгонке, предпочтительно при пониженном давлении, при необходимости в присутствии противовспенивающего агента, чтобы избежать или ограничить термическое разложение компонентов в среде.

Обычно 10-дезацетилбаккатин III, содержащийся в полученном таким образом водном рас-

творе, содержание спирта в котором обычно ниже 1%, экстрагируют один или несколько раз органическим растворителем, выбранным среди простых эфиров, таких как метил-трет-бутиловый эфир, этил-трет-бутиловый эфир, метил-н-бутиловый эфир, метил-н-амиловый эфир, этил-трет-амиловый эфир, трет-бутил-изопропиловый эфир, этил-изобутиловый эфир, трет-бутил-н-пропиловый эфир или этил-н-гексиловый эфир, и сложных алифатических эфиров, таких как этилацетат, пропилацетат, изопропилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат, метил-трет-бутилацетат, трет-бутилпропионат, или трет-амилацетат. Особенно интересными являются метил-трет-бутиловый эфир, этил-трет-бутиловый эфир, этилацетат или н-бутилацетат. Еще более специально, выгодно использовать этилацетат, н-бутил ацетат.

2) Спиртовой экстракт, который содержит воду, происходящую из использованных листьев тисса, экстрагируют подходящим органическим растворителем, выбранным среди ароматических углеводородов, таких как толуол или ксилол.

Водно-спиртовой экстракт разбавляют добавлением воды таким образом, чтобы экстракт содержал 20-40% спирта, потом фильтруют или декантируют, или центрифугируют, чтобы отделить имеющиеся нерастворимые вещества. Полученный водно-спиртовой раствор, который содержит 10-дезацетилбаккатын III, экстрагируют один или несколько раз органическим растворителем, выбранным среди простых эфиров, таких как метил-трет-бутиловый эфир, этил-трет-бутиловый эфир, метил-н-бутиловый эфир, метил-н-амиловый эфир, этил-трет-амиловый эфир, трет-бутил-изопропиловый эфир, этил-изобутиловый эфир, трет-бутил-н-пропиловый эфир или этил-н-гексиловый эфир, и алифатических сложных эфиров, таких как этилацетат, пропилацетат, изопропилацетат, н-бутил-ацетат, трет-бутилацетат, метил-трет-бутилацетат, трет-бутилпропионат или трет-амилацетат. Особенно интересными являются метил-трет-бутиловый эфир, этил-трет-бутиловый эфир, этилацетат или н-бутилацетат. Особенно предпочтительно использовать этилацетат или н-бутилацетат.

Органические экстракты, полученные тем или другим путем, при необходимости промывают водным раствором слабого основания (например, водным раствором карбоната натрия) и/или водой. После необязательной сушки из экстракта удаляют органический растворитель, полностью или частично, по обычным методикам и, в частности, отгонкой, возможно при пониженном давлении, чтобы получить раствор или остаток, обычно твердый, из которого выделяют 10-дезацетилбаккатын III.

Селективную кристаллизацию 10-дезацетилбаккатына III проводят из раствора в органическом растворителе или из смеси органических растворителей. В качестве растворителей, обеспечивающих селективную кристаллизацию 10-дезацетилбаккатына III, могут быть выгодно использованы нитрилы, такие как ацетонитрил или пропионитрил, при необходимости в смеси с алифатическим спиртом, таким как метанол, эта-

нол, пропанол, изопропанол или н-бутанол, или со сложным алифатическим эфиром, таким как этилацетат, изопропилацетат, н-бутилацетат или трет-бутилацетат, или кетоном, таким как ацетон, метилэтилкетон, метилпропилкетон, метил-н-бутилкетон или метилизобутилкетон. Особенно выгодно проводить селективную кристаллизацию из ацетонитрила, при необходимости в присутствии этанола и/или ацетона, и/или этилацетата, и/или н-бутилацетата.

Выпавший в осадок 10-дезацетилбаккатын III может быть выделен фильтрованием, декантацией или центрифугированием.

10-Деацетилбаккатын III, полученный согласно способу экстракции настоящего изобретения, может быть использован для получения таксола или таксотера, или их производных в условиях, описанных более конкретно в патентах EP 0253738, EP 0253739, EP 0336840, EP 0336841, WO 92/09589, EP 0400971 и EP 0423376.

Пример 1 В перколятор помещают 200л метанола, 1,4кг стекловаты и 250кг измельченных листьев тисса (*Taxus bassata*), средний размер частиц которых составляет примерно 0,8мм. Прибавляют 400л чистого метанола. Проводят перколяцию, подавая в перколятор сверху свежий растворитель с расходом 870л/ч и собирая метанольный экстракт внизу перколятора. Длительность перколяции составляет 5ч при 20°C. Собранный метанольный раствор упаривают при пониженном давлении (70-80кПа) при 40°C в испарителе, чтобы получить концентрат, в котором содержание сухого материала составляет 40 - 80мас %.

Используют метанольный экстракт, (полученный в описанных выше условиях), содержащий 353г сухого экстракта, 420г метанола и 40г воды, количество имеющегося 10-дезацетилбаккатына III составляет 1130мг.

В реактор емкостью 2л вводят метанольный экстракт, потом при перемешивании 1590см³ воды смесь перемешивают в течение часа, потом прибавляют последовательно 35г цеолита при перемешивании в течение часа и 25см³ флокулянта "ZETAG 87". Полученную в результате суспензию фильтруют через фильтр из спеченного стекла N 4 диаметром 130мм. Нерастворимые продукты и цеолит промывают 100г смеси вода - метанол (8 - 2 по массе).

Фильтрат помещают в реактор емкостью 2л, потом прибавляют 2см³ SILICONE 426R. Смесь разгоняют при пониженном давлении (7,3 - 11кПа) при температуре 35- 42°C, температура наружной бани 45 - 50°C. Получают 909г дистиллята и 1432г концентрата, содержащего 0,5% метанола.

Концентрат экстрагируют 1 раз 700см³ этилацетата, потом 2 раза 350см³ этилацетата. Объединенные органические фазы промывают 2 раза 700см³ 0,1М раствора карбоната натрия, потом 1 раз 350см³ воды. Значение pH равно 8. Концентрируют досуха 1049г органической фазы при пониженном давлении (1,33 - 21,3кПа). Таким образом получают 16,2 г сухого вещества.

Пример 2 В емкость объемом 500см³ вводят 45,5 г сухого экстракта, содержащего 9,3% 10-дезацетилбаккатына III, полученного в условиях,

описанных в примере 1, потом прибавляют 18см³ этилацетата. Гомогенную смесь перемешивают и нагревают до 50°C, затем прибавляют 136см³ ацетонитрила в течение 15мин при 50°C. Суспензию перемешивают в течение примерно 1ч, затем охлаждают до температуры около 20°C в течение примерно 3ч. Отфильтровывают осадок на фильтре из спеченного стекла № 3 (диаметр 35мм), потом промывают 20см³ ацетонитрила, затем 2 раза 20см³ диизопропилового эфира. Продукт сушат при пониженном давлении (1,33кПа) при 40°C в течение 20ч. Таким образом получают 5,2г белого продукта, содержащего 75,8% 10-дезацетилбаккатина III.

Выход кристаллизации составляет 93,6%.

Пример 3. В емкость объемом 1л вводят 275,2г этилацетатного раствора, 39,6г сухого материала, содержащего 3,48г 10-дезацетилбаккатина III. Этот раствор концентрируют при пониженном давлении (6,0кПа). Собирают 164г этилацетата. В концентрат добавляют 36см³ этанола, потом охлаждают до 10°C. Затем медленно, в течение 0,5ч при перемешивании (30 об/мин) прибавляют 60см³ ацетонитрила. Суспензию перемешивают в течение 1ч при 10°C, потом быстро прибавляют 84см³ ацетонитрила. Перемешивают 15ч при 10°C. Осадок отфильтровывают на фильтре из спеченного стекла № 3 (диаметр 35мм), потом промывают 2 раза 20см³ ацетонитрила, потом 2 раза 20см³ диизопропилового эфира. Продукт сушат в течение 12ч при пониженном давлении (0,27кПа) при 40°C. Таким образом получают 2,85г белого кристаллического порошка, содержащего 93,8% 10-дезацетилбаккатина III.

Маточные воды от кристаллизации и промывки (247г) концентрируют при пониженном давлении (2,7кПа) при 40°C. Затем медленно прибавляют 72см³ ацетонитрила. Смесь перемешивают в течение 15ч при температуре около 20°C. Осадок отфильтровывают и промывают 2 раза 5см³ диизопропилового эфира. После сушки получают 0,662г тонкого порошка, содержащего 62,7% 10-

дезацетилбаккатина III.

Пример 4. Используют метанольный экстракт, полученный в условиях, описанных в примере 1, состоящий из 1840г сухого экстракта, 1117г метанола и 329г воды, и содержащий 7,17г 10-дезацетилбаккатина III.

В реактор емкостью 10л вводят метанольный экстракт, потом 3 раза экстрагируют 1,5л толуола при сильном перемешивании. Отделяют водно-метанольную фазу (3020г) декантацией, разбавляют добавлением 3800г воды, потом фильтруют. При этом отделяют 42г остатка.

Отфильтрованный водно-метанольный раствор 3 раза экстрагируют 1540см³ н-бутилацетата. Объединенные органические фазы концентрируют при пониженном давлении (1,33кПа) при 40°C, чтобы получить раствор, содержащий 30% сухого экстракта, потом фильтруют. Промывают 4г полученного остатка 50см³ н-бутилацетата. Объединяют органические фильтраты и снова концентрируют их при пониженном давлении (1,33кПа) при 40°C, чтобы получить раствор, содержащий 65% сухого остатка (или 95 г).

Полученный таким образом концентрат вводят в емкость объемом 500см³.

Прибавляют 45см³ этанола. Гомогенную смесь перемешивают и нагревают до 40°C. Затем в течение 1ч прибавляют при 40°C 270см³ ацетонитрила. Суспензию охлаждают до -10°C при постепенном перемешивании в течение 2ч, потом выдерживают при -10°C в течение ночи. Отфильтровывают осадок на фильтре из спеченного стекла, промывают 2 раза 35см³ ацетонитрила, потом 2 раза 35см³ диизопропилового эфира, потом сушат в течение ночи при пониженном давлении (1,33кПа) при 40°C.

Таким образом получают 5,92г белого продукта, содержащего 84,2% 10-дезацетилбаккатина III.

Выход по отношению к 10-дезацетилбаккату III, содержащемуся в исходном метанольном экстракте, составляет 69,5%.