(19) **RU** (11) **2 103 266** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 D 305/14**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94040356/04, 04.02.1993

(30) Приоритет: 07.02.1992 FR 9201379

(46) Дата публикации: 27.01.1998

(56) Ссылки: 1. US, патент, 4924011, кл. C 07 D 305/14, 1990. 2. US, патент, 4924012, кл. C 07 D 305/14, 1990.

(86) Заявка PCT:
FR 93/00110 (04.02.93)

(71) Заявитель:
Рон-Пуленк Роре С.А. (FR)

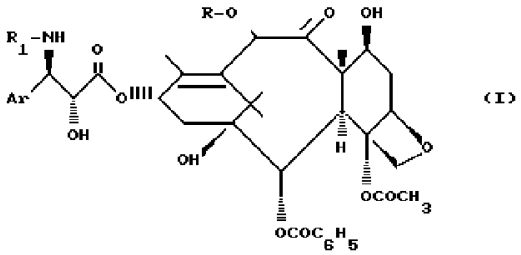
(72) Изобретатель: Эли Фуке[FR], Жан-Манюель Ма[FR]

(73) Патентообладатель:
Рон-Пуленк Роре С.А. (FR)

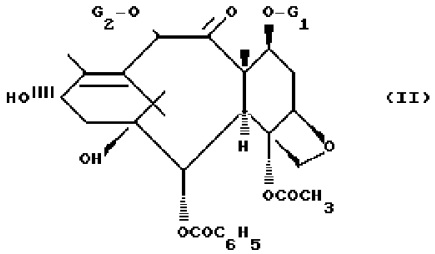
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТАКСАНА

(57) Реферат:

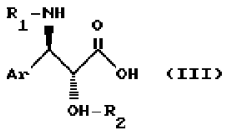
Способ получения производных таксана общей формулы /I/ путем этерификации (с получением сложного эфира) при температуре от -10°C до 60°C производного баккатина III или 10-дезацетил-баккатина III общей формулы /II/ с помощью кислоты общей формулы /III/, с последующей заменой защитных групп G_1, G_2 и R_2 в полученном продукте атомами водорода. В формулах /I/, /II/, /III/: Ar обозначает фенильный радикал; R обозначает водород или ацетил; R_1 обозначает бензоил или трет.-бутоксикарбонил; G_1 обозначает защитную группу для гидроксильной функции; G_2 обозначает ацетильный радикал или защитную группу для гидроксильной функции и R_2 обозначает защитную группу для гидроксильной функции.



(I)



(II)



(III)

7 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2103266 C1

RU 2103266 C1

(19) **RU** (11) **2 103 266** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 D 305/14**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 94040356/04, 04.02.1993

(30) Priority: 07.02.1992 FR 9201379

(46) Date of publication: 27.01.1998

(86) PCT application:
FR 93/00110 (04.02.93)

(71) Applicant:
Ron-Pulenk Rore S.A. (FR)

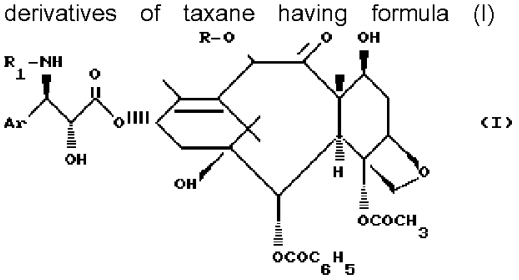
(72) Inventor: Ehli Fuke[FR],
Zhan-Manjuel' Ma[FR]

(73) Proprietor:
Ron-Pulenk Rore S.A. (FR)

(54) METHOD FOR PRODUCTION OF DERIVATIVES OF TAXANE

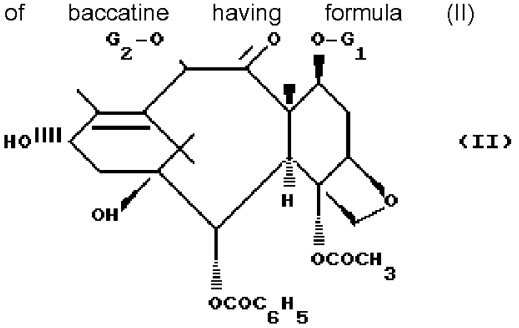
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: derivatives of taxane having formula (I)



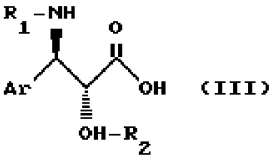
(I)

are prepared by esterification of derivative of baccatine having formula (II)



(II)

or 10-desacetyl-baccatine having formula (III)



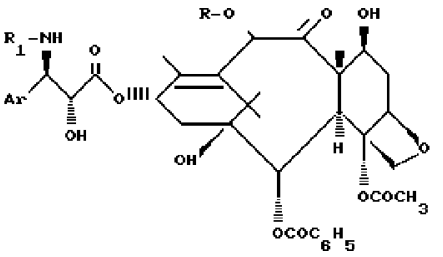
(III)

. The process takes place at temperature from (-10) C to 60 C with the help of acid having common formula (III), it is followed by substitution of protective groups G_1, G_2 and R_5 by hydrogen atoms in thus obtained product. In mentioned above formulae (I), (II) and (III) Ar is phenyl radical; R is hydrogen or acetyl; R_1 is benzoyl or tert-butoxy carbonyl; G_1 is protective group for hydroxyl function; G_2 is acetyl radical or protective group for hydroxyl function; R_2 is protective group for hydroxyl function. EFFECT: improved efficiency of the method. 8 cl, 1 tbl

RU 2103266 C1

RU 2103266 C1

Изобретение относится к новому способу получения производных таксана общей формулы [I]:



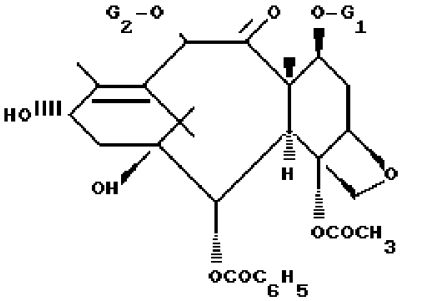
(I)

в которой Ar означает фенильный радикал;

R обозначает атом водорода или ацетильный радикал;

R_1 обозначает бензоильный или трет-бутосикарбонильный радикал, которые обладают замечательными противоопухолевыми свойствами.

Известны способы получение производных таксана [1,2] общей формулы /I/ путем этерификации до сложного эфира производного баккатина III или 10-дизацетил-баккатина III общей формулы /II/:

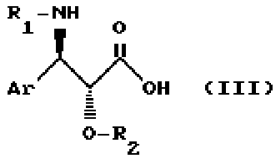


(II)

в которой G_1 обозначает защитную группу для гидроксильноЙ функции, такую как 2,2,2-трихлор-этоксикарбонильный радикал или триалкилсилильный радикал, каждая алкильная часть которого содержит 1-4 атома углерода;

G_2 обозначает ацетильный радикал или защитную группу для гидроксильноЙ функции, такую как 2,2,2-трихлор-этоксикарбонильный радикал,

с помощью кислоты общей формулы /III/:



(III)

в которой Ar и R_1 имеют вышеуказанные значения, а R_2 обозначает защитную группу для гидроксильной функции, такую как метоксиметильный, 1-этоксиэтильный, бензилоксиметильный, [β-триметилсилилэтокси]-метильный, тетрагидропиранильный, 2,2,2-трихлор-этоксиметильный или 2,2,2-трихлор-этоксикарбонильный радикал, с последующей заменой защитных групп G_1, G_2 и R_2 в полученном продукте атомами водорода.

Этерификацию с получением сложного эфира осуществляют в присутствии конденсирующего агента, такого как карбодиимид, как дициклогексилкарбодиимид или реакционноспособный карбонат, как 2-дипиридилкарбонат, и активирующего агента, такого как диалкиламинопиридин, как 4-диметиламинопиридин, работая в ароматическом органическом растворителе, таком как бензол, толуол, ксилолы, этилбензол, изопропилбензол или хлорбензол, при температуре 60-90°C.

Замена защитных групп атомами водорода осуществляется с помощью цинка в уксусной кислоте или путем гидролиза в кислой среде.

В настоящее время найдено, и это составляет предмет настоящего изобретения, что этерификация спирта общей формулы /II/ с помощью кислоты общей формулы /III/ может быть осуществлена при температуре от -10°C до 60°C (не выше 60°C), предпочтительно при 20-35°C, при работе в органическом растворителе, выбираемом среди простых эфиров, таких как тетрагидрофуран, диизопропиловый эфир, метил-третбутиловый эфир или диоксан; кетонов, таких как метилизобутилкетон; нитрилов, таких как ацетонитрил; сложных эфиров, таких как этилацетат, изопропилацетат или н-бутилацетат; алифатических углеводородов, таких как пентан, гексан или гептан; хлорированных алифатических углеводородов, таких как дихлорметан или 1,2-дихлорэтан; и ароматических углеводородов, таких как бензол, толуол или ксилолы. Совершенно особенный интерес представляют собой сложные эфиры и ароматические углеводороды.

Обычно этерификацию до получения сложного эфира осуществляют в присутствии конденсирующего агента, такого как карбодиимид, дициклогексилкарбодиимид, и активирующего агента, такого как аминопиридин, как 4-диметиламинопиридин или 4-пирролидинопиридин.

Предпочтительно проводить этерификацию (до получения сложного эфира), используя избыток кислоты общей формулы /III/ по отношению к спирту общей формулы /II/, но однако можно также проводить, используя стехиометрическое количество кислоты общей формулы /III/ и спирта общей формулы /II/. Конденсирующий агент обычно используют в стехиометрическом количестве по отношению к кислоте общей формулы /III/, а активирующий агент берется в стехиометрическом или уменьшенном количестве по отношению к спирту общей формулы /II/.

Способ согласно изобретению, поскольку его осуществляют при температуре более низкой, чем по известным способам, позволяет получать более высокие выходы сложных эфиров вследствие лучшей стабильности кислоты общей формулы /III/ в реакционной смеси и уменьшения вторичных реакций.

Пример 1. В колбу Эрленмейера емкостью 20 $см^3$ вводят 1,0045 г 96%-ного 4-ацетокси-2 α-бензоилокси-5β, 20-эпокси-1,13α-дигидрокси-9-оксо-7β,10β -бис-(2,2,2-трихлорэтокси)карбонилокси-11-та ксена (или 1,08 ммоль); 1,1545 г 100%-ной (2R, 3S)-2-(1-этокси-этокси)-3-третбутоксикарбонил амино-3-фенилпропионовой кислоты (или 3,3

RU 2103266 C1

RU 2103266 C1

моль); 0,6669 г 99%-ного дициклогексилкарбодиимида (или 3,2 ммоль); 0,0742 г 98%-ного 4-пирролидинопиридина (или 0,49 ммоль) и 6 $см^3$ безводного толуола. Интенсивно перемешивают в течение 72 ч, поддерживая температуру -10°С.

Количественный анализ реакционной среды с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии показывает, что среда содержит 1,1370 г (2R,3S)-{4-ацетокси-2 α-бензоилокси-5β, 20-эпокси-1-гидрокси-9-оксо-7β,10β -бис-(2,2,2-трихлорэтокси)-карбонилокси-11-таксен- 13α-ил} -3'-третбутоксикарбониламино-3'-фенил-2'-гидроксипропионата (или 0,91 ммоль) и 0,1705 г (2S,3S)-{4-ацетокси- 2α-бензоилокси-5β, 20-эпокси-1-гидрокси-9-оксо-7β,10β -бис-(2,2,2-трихлорэтокси)-карбонилокси-11-таксен-13α-ил} -3-третбутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидроксипропионата (или 0,14 ммоль).

Общий выход составляет 97% со степенью эпимеризации 12,7%.

Пример 2. В стеклянный реактор с двойной рубашкой емкостью 500 см, снабженный вводом азота, температурным зондом и холодильником, вводят 50,011 г 96%-ного 4-ацетокси-2α-бензоилокси-5β, 20-эпокси-1,13α-дигидрокси-9-оксо-7β, 10β -бис-(2,2,2-трихлорэтокси)-карбонилокси-11-таксена (или 53,6 ммоль); 56,81 г 100%-ной (2R,3S)-2-[1-этокси-этокси]-3-третбутоксикарбониламино-3-фенилпропионовой кислоты (или 160,7 ммоль); 33,54 г 99%-ного дициклогексилкарбодиимида (или 160,9 ммоль); 1,79 г 98%-ного 4-пирролидинопиридина (или 11,8 ммоль) и 299 $см^3$ безводного толуола. Интенсивно перемешивают в течение 12 ч, поддерживая температуру около 25°С.

Количественный анализ реакционной среды с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии показывает, что среда содержит 57,00 г (2R,3S)-{4-ацетокси-2 α-бензоилокси-5β, 20-эпокси-1-гидрокси-9-оксо-7β,10β -бис-(2,2,2-трихлорэтокси)-карбонилокси-11-таксен- 13α-ил} -3'-третбутоксикарбониламино-3'-фенил-2'-гидроксипропионата (или 45,7 ммоль) и 8,52 г (2S,3S)-{4-ацетокси-2α-бензоилокси-5β, 20-эпокси-1-гидрокси-9-оксо-7β, 10 β-бис-(2,2,2-трихлорэтокси)-карбонилокси-11-таксен-13α-ил} -3-третбутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидроксипропионата (или 6,8 ммоль).

Общий выход составляет 98% со степенью эпимеризации 13,0%.

Примеры 3-19. В колбу Эрленмейера емкостью 10 $см^3$ вводят 250 мг 96%-ного 4-ацетокси-2α-бензоилокси-5β, 20-эпокси-1,13 α-дигидрокси-9-оксо-7β,10β -бис-(2,2,2-трихлорэтокси)-карбонилокси-11-таксена (или 0,27 ммоль); 284 мг 100%-ной (2R, 3R)-2-[1-этокси-этокси] -3-третбутоксикарбониламино-3-фенилпропионовой кислоты (или 0,80 ммоль); 190 мг 99%-ного дициклогексилкарбодиимида (или 0,91 ммоль); 9 мг 98%-ного 4-диметиламинопиридина (или 0,07 ммоль) и 3 $см^3$ растворителя.

Интенсивно перемешивают, поддерживая реакционную среду при температуре около 30 °С.

После перемешивания в течение 16-24 ч количественный анализ реакционной среды с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии позволяет рассчитать выход этерификации и степень эпимеризации.

Полученные с разными растворителями результаты представлены в таблице.

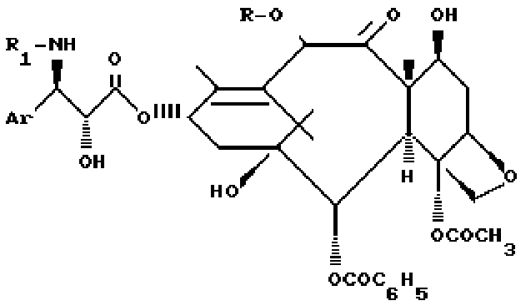
Пример 21. В колбу Эрленмейера емкостью 10 $см^3$ загружают 503,6 мг 96%-ного 4-этокси-2α-бензоилокси-5β, 20-эпокси-1,13 α-дигидрокси-9-оксо-7β, 10 β-бис-(2,2,2-трихлорэтокси)-карбонил-11-таксена (или 0,54 ммоль); 579,0 мг 99%-ной (2R, 3S)-2-[1-этокси-этокси]-2-третбутоксикарбониламино-3-фенилпропионовой кислоты (или 1,62 ммоль); 357,8 мг 99%-ного дициклогексилкарбодиимида (или 1,72 ммоль); 45,5 мг 98%-ного 4-пирролидинопиридина (или 0,30 ммоль) и 3 $см^3$ безводного толуола. Интенсивно перемешивают в течение 5 ч 20 мин, поддерживая температуру 45°С.

Количественный анализ реакционной среды путем жидкостной высокоэффективной хроматографии показывает, что среда содержит 559,5 мг (2R,3S)-{4-ацетокси-2 α)-бензоилокси-5β, 20-эпокси-1-гидрокси-9-оксо-7β,10β -бис-(2,2,2-трихлорэтокси)-карбонилокси-11-таксен-13α-ил} -3-третбутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидроксипропионата (или 0,45 ммоль) и 90,8 мг (2S,3S)-{4-ацетокси-2α-бензоилокси-5β, 20-эпокси-2-гидрокси-9-оксо-7β, 10 β-бис-(2,2,2-трихлорэтокси)-карбонилокси-11-таксен-13α-ил} -3-третбутоксикарбониламино-3-фенил-2-гидроксипропионата (или 0,07 ммоль).

Общий выход составляет 97% со степенью эпимеризации 13,9%.

Формула изобретения:

1. Способ получения производных таксана общей формулы I



где Ar фенил;

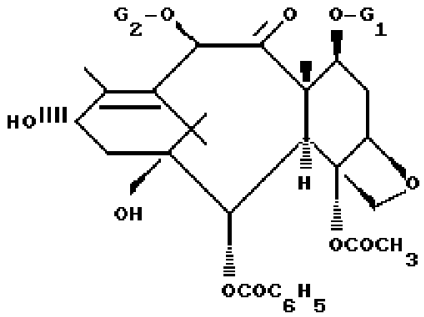
R атом водорода или ацетил;

R_1 бензоильный или трет.бутоксикарбонильный радикал,

путем этерификации до сложного эфира производного баккатина III или 10-дезацетилбаккатина III общей формулы II

RU 2103266 C1

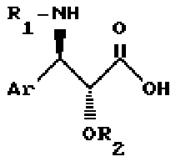
RU 2103266 C1



где G_1 защитная группа для гидроксильной функции, такая как 2,2,2-трихлор-этоксикарбонильный радикал или триалкилсилильный радикал, каждая алкильная часть которого содержит 1 4 атома углерода;

G_2 ацетильный радикал или защитная группа для гидроксильной функции, такая как 2,2,2-трихлор-этоксикарбонильный радикал,

кислотой общей формулы III



где Ar и R_1 имеют указанные значения;

R_2 защитная группа для гидроксильной функции, такая как метоксиметильный, 1-этоксиэтильный, бензилоксиметильный, β--триметилсилилэтоксиметильный, тетрагидропиранильный, 2,2,2-трихлорэтоксиметильный или 2,2,2-трихлор-этоксикарбонильный радикал,

с последующей заменой защитных групп G_1, G_2 и R_2 в полученном продукте атомами водорода, или в случае необходимости, соединение формулы I, где R атом водорода, переводят в соединение формулы I, где R - ацетил, отличающийся тем, что этерификацию осуществляют при температуре от -10 до 60°C (не включая 60 °C).

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что этерификацию осуществляют в среде органического растворителя, выбираемом среди простых эфиров, кетонов, сложных эфиров, нитрилов, алифатических углеводородов, хлорированных алифатических углеводородов, ароматических углеводородов.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что в качестве органического растворителя используют сложный эфир или ароматический углеводород.

4. Способ по любому из пп. 1, 2 или 3, отличающийся тем, что этерификацию осуществляют в присутствии конденсирующего агента и активирующего агента.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что в качестве конденсирующего агента используют карбодиимид.

6. Способ по п. 4, отличающийся тем, что в качестве активирующего агента используют аминопиридин.

7. Способ по п. 5, отличающийся тем, что в качестве карбадиимида используют дициклогексилкарбодиимид.

8. Способ по п. 6, отличающийся тем, что в качестве аминопиридина используют 4-диметиламинопиридин или 4-пирролидинопиридин.

RU 2103266 C1

RU 2103266 C1

Таблица

Пример	Растворитель	Продолжительность реакции, ч	Выход этерификации	Степень эмиперизации, %
1	2	3	4	5
3	Тетрагидрофуран	17,0	24,5	7,3
4	Диизопропиловый эфир	23,5	87,4	14,2
5	Метил-трет-бутиловый эфир	17,0	87,3	12,5
6	Диоксан	16,2	19,6	10,8
7	Ацетонитрил	23,5	58,8	46,9
8	Бензол	16,2	96,0	12,6
9	Толуол	23,5	98,0	13,9
10	м-ксилол	17,0	97,8	14,4
11	Анизол	16,2	94,1	19,2
12	Хлорбензол	16,2	96,0	17,5
13	Циклогексан	17,0	61,7	15,8
14	Пентан	16,2	51,0	31,2
15	н-гексан	23,5	42,1	29,7
16	Гептан	16,2	37,2	21,5
17	1,2-дихлорэтан	17,0	92,8	28,9
18	Дихлометан	17,0	83,7	26,6
19	Метилизобутилкетон	16,2	58,8	17,4
20	Этилацетан	8,0	75,0	12,7

RU 2103266 C1

RU 2103266 C1