



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **334210**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 493/10 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

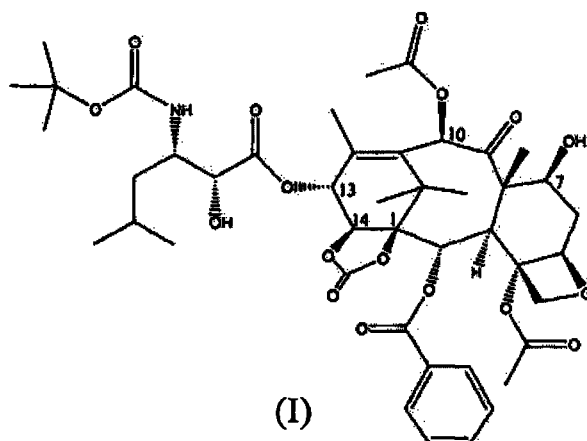
(21)	Søknadsnr	20084753	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.04.25 PCT/EP2007/003643
(22)	Inng.dag	2008.11.11	(85)	Videreføringsdag	2008.11.11
(24)	Løpedag	2007.04.25	(30)	Prioritet	2006.05.12, EP, 06009813
(41)	Alm.tilgj	2008.11.11			
(45)	Meddelt	2014.01.13			
(73)	Innehaver	Indena SpA, Viale Ortles, 12, IT-20132 MILANO, Italia			
(72)	Oppfinner	Daniele Ciceri, Viale Ortles, 12, IT-20132 MILANO, Italia Bruno Gabetta, Viale Ortles, 12, IT-20132 MILANO, Italia			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Produkter og fremgangsmåte for fremstilling av et taksanderivat
(56)	Anførte publikasjoner	WO 0102407 A
(57)	Sammendrag	

Det er beskrevet en forbedret fremgangsmåte for syntese av 13-(N-Boc- β -isobutylserinyl) 14 β -hydroksybaccatin-III-1,14-karbonat (I) hvor karbonering a 1,14-hydroksygruppene a baccatinstammen utføres med bis(triklormetyl)karbonat og 7-hydroksygruppen blir beskyttet md en trikloracetylgruppe.

Område for oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår taksanderivater og en fremgangsmåte for fremstilling av 13-(N-Boc- β -isobutylserinyl)-14- β -hydroksybaccatin III-1,14-karbonat (I):



Bakgrunn for oppfinnelsen

- 5 Forbindelse (I) som er beskrevet for første gang i WO 01/02407, er spesielt aktiv mot bryst-, lunge-, ovarie-, tarm-, prostata-, nyre- og bukspyttkjerteltumorer, også i tilfelle av resistens overfor kjente antitumormidler så som adriamycin, vinblastin og enkelte Pt-derivater.

Et antall syntesemetoder for fremstilling av (I) som omfatter anvendelsen av en oksazolidin-beskyttet sidekjede, er beskrevet i litteraturen. I US 6.737.534 blir 10-deacetylbaccatin III, et utgangsmateriale som er lett tilgjengelig fra *Taxus baccata*-blader, først beskyttet ved 7- og 10-posisjonene, oksidert ved 13-posisjonen og så hydroksylert ved 14-posisjonen. Deretter blir karbonering av de nærliggende 1,14 hydroksygrupper for å gi 1,14-karbonatderivatet utført med fosgen, fulgt av reduksjon av 13-ketogruppen til hydroksygruppe og fjerning av de beskyttende grupper fra 7- og 10-posisjonene for å oppnå 10-deacetyl-14 β -hydroksybaccatin III-1,14-karbonat, som blir selektivt acetylet ved 10-hydroksygruppen, omdannet til 7-trietylsilyl-derivatet og omsatt med (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoksyfenyl)-4-isobutyl-1-oksazolidin-5-karboksylysyre. Fjerning av trietylsilyl- og dimetoksybenzylidin-beskyttelsesgruppene gir forbindelse (I).

WO 01/02407 beskriver to synteseveier til forbindelse (I) som begge starter fra 14 β -hydroksey-10-deacetylbaecatin III som er en bestanddel av *Taxus wallichiana*-blader. Den første, referert til som fremgangsmåte (A), omfatter de følgende trinn:

- 5 (a) omdanning av 14 β -hydroksey-10-deacetylbaecatin III til 7-trietylsilyl-derivatet;
- (b) karbonering av 1,14-hydrokseygruppene;
- (c) acetylering av 10-hydrokseygruppen;
- (d) omsetning av produktet fra trinn (c) med (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoksyfenyl)-4-isobutyl-1-okazolidin-5-karboksylysyre;
- 10 (e) avspalting av trietylsilyl- og dimetoksybenzylidin-gruppene fra produktet fra trinn (d).

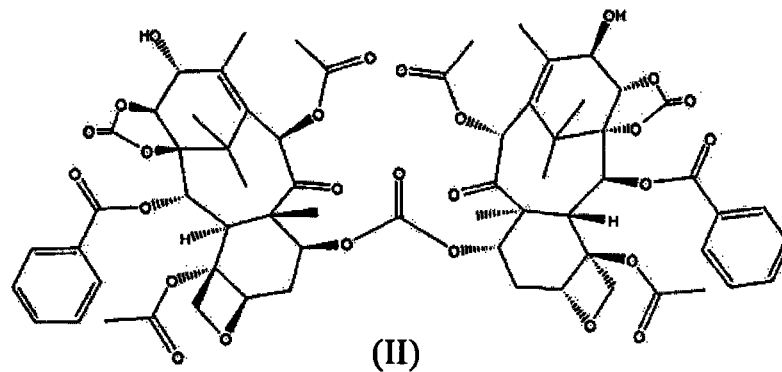
Den andre, referert til som fremgangsmåte (B), omfatter de følgende trinn:

- (a') acetylering av 10-hydrokseygruppen av 14 β -hydroksey-10-deacetylbaecatin III,
- 15 (b') karbonering av 1,14-hydrokseygruppene;
- (c') silylering av 7-hydrokseygruppen;
- (d') omsetning av produktet fra trinn (c') med (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoksyfenyl)-4-isobutyl-1-okazolidin-5-karboksylysyre;
- (e') avspalting av trietylsilyl- og dimetoksybenzylidin-gruppene fra produktet fra
- 20 trinn (d').

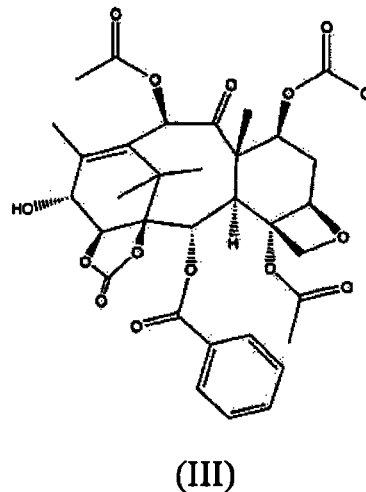
I fremgangsmåte B muliggjør det å utføre acetylering av 10-hydrokseygruppen før beskyttelse av 7-posisjonen, at det kan unngås dannelse av en blanding av regioisomerer ved 7- og 10-posisjonene, oe som alltid inntreffer i fremgangsmåte A, hvor acetylering uføres etter beskyttelse av 7-hydrokseygruppen. Følgelig er fremgangsmåte B

25 fordelaktig i forhold til fremgangsmåte A ved at den er sterkt regioselektiv. Imidlertid er oppskalering av fremgangsåte B til multi-kilo-skala vanskelig fordi for sikkerhetens skyld kan ikke store mengder fosgen bli lastet inn i en reaktor, og derfor kan ikke trinn (b') bli utført ved å tilsette 14 β -hydroksey-10-deacetylbaecatin III til fosgen. Dersom fosgen i stedet blir boblet inn i en oppløsning av 14 β -hydroksey-10-deacetylbaecatin,

30 dannes en vesentlig mengde (omkring 7%) av urenheter (II).



Dannelse av (II) er grunnet det faktum at også 7-hydroksygruppen er reaktiv overfor fosgen, noe som gir opphav til forbindelse (III).



Således, når karbonering utføres i stor skala og fosgen blir boblet inn i reaktoren, reagerer forbindelse (III) med 14 β -hydroksy-10-deacetyl baccatin III, noe som fører til

5 (II).

Denne urenheten dannes også når fremgangsmåte (B) utføres i mindre skala, men i mengder mindre enn 0,4%.

Grunnet den nære strukturellighet med 14 β -hydroksybaccatin III-1,14-karbonat, kan forbindelse (II) bli fjernet kun via kolonnekromatografi, noe som således senker utbyttet

10 og øker kostnadene ved fremgangsmåten, spesielt i en industriell skala.

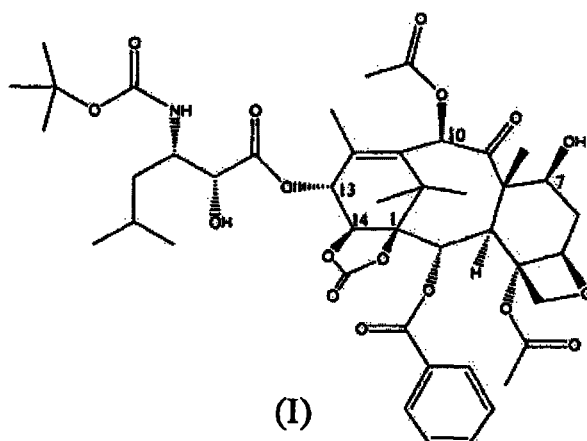
En ytterligere ulempe med fremgangsmåte B ligger i det faktum at trietylsilylfluorid, som dannes etter fjerning av TES-gruppen, ikke kan bli fullstendig fjernet ved

krystallisering, og lavtrykks-kolonnekromatografi er nødvendig for å oppnå et sluttprodukt som tilfredsstillende renhetskravene hos farmasøytiske produkter. Imidlertid er det velkjent at i industriell skala er lavtrykks-kolonnekromatografi problematisk, dyr og gir problemer med håndtering og destruksjon av silika forurenset med toksiske materialer.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Det har nå blitt funnet at de ovennevnte ulemper kan bli overvunnet ved å utføre trinn (b') med bis(triklormetyl)karbonat i stedet for fosgen og utføre trinn (c') med trikloracetylklorid i stedet for trietylsilylklorid.

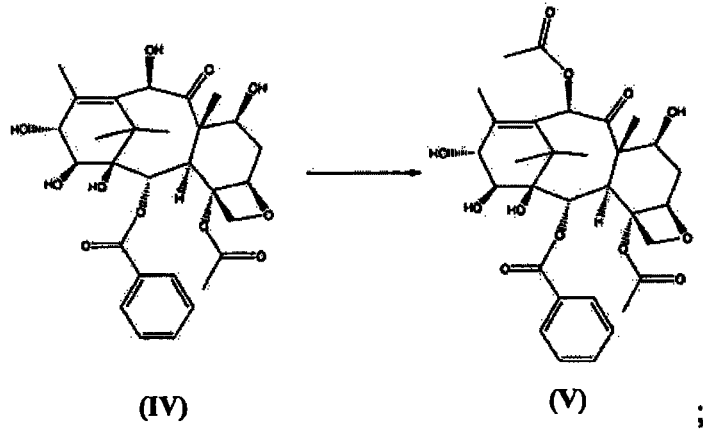
- 10 Følgelig angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I)



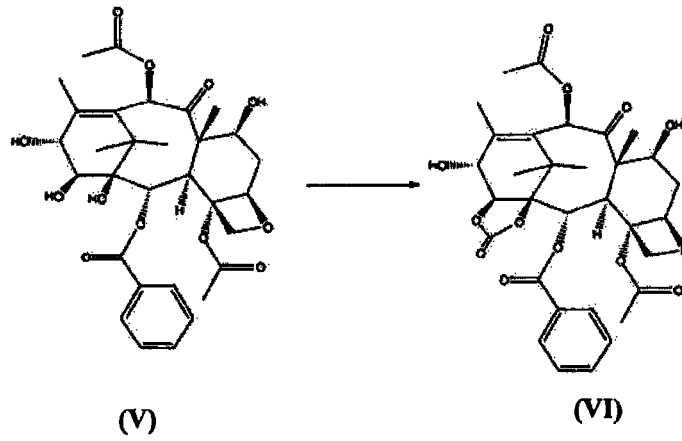
og som omfatter de følgende trinn:

- a) acetylering av 10-hydroksygruppen av 14 β -hydroksy-10-desacetylbaecatin III (IV)

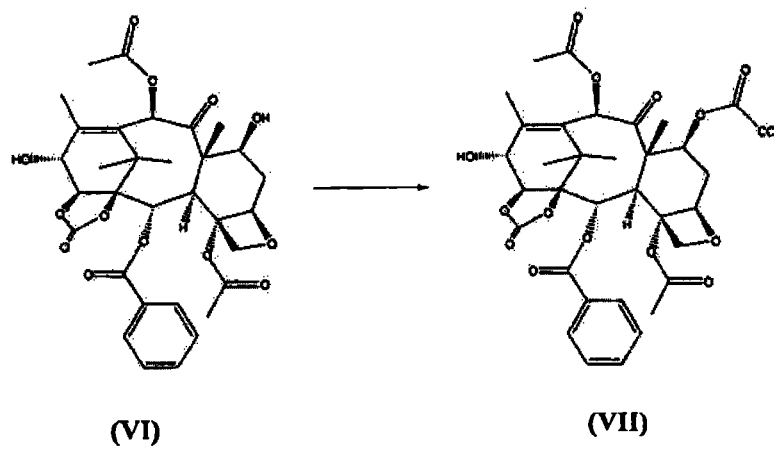
5



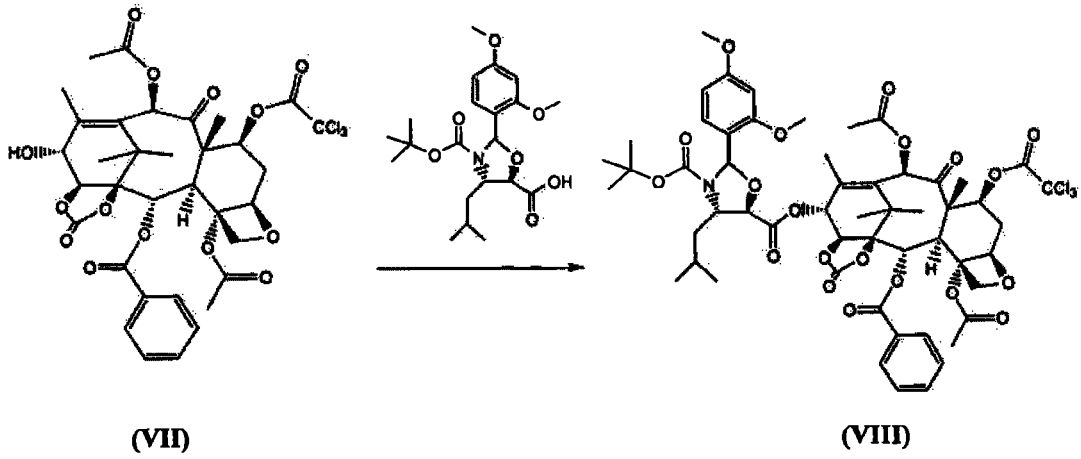
b) omsetning av (V) med bis(triklormetyl)karbonat for å gi 1,14-karbonat-derivatet (VI)



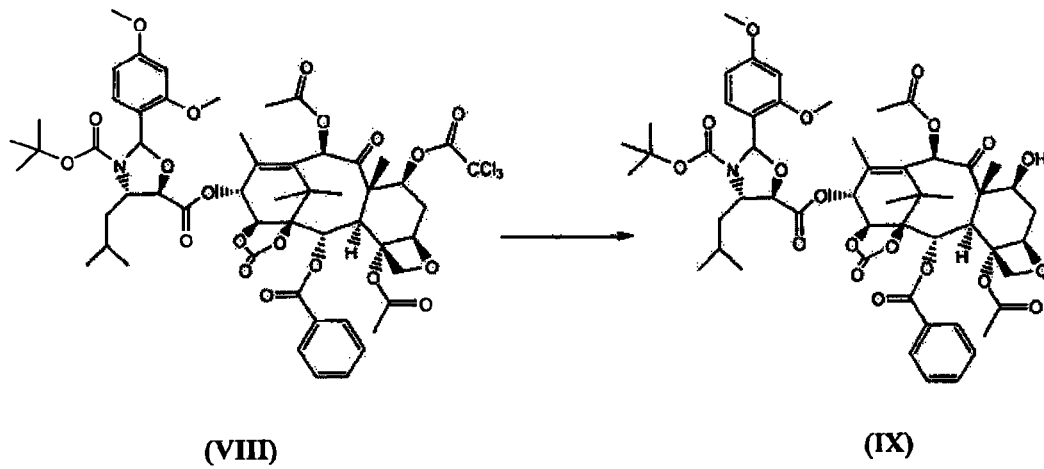
c) omsetning av (VI) med trikloracetylklorid for å gi (VII)



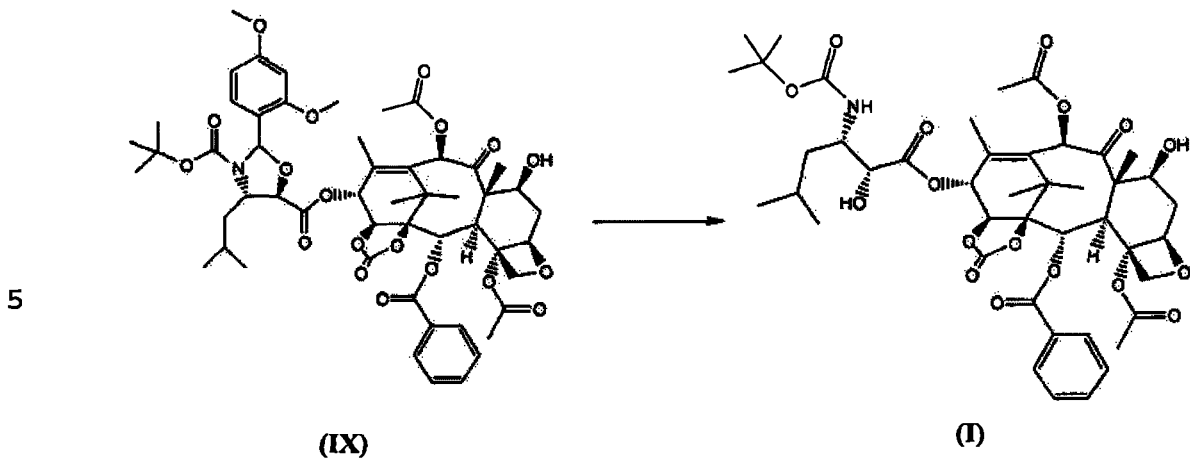
d) omsetning av (VII) med (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoksyfenyl)-4-isobutyl-oksazolidin-5-karboksylsyre for å gi (VIII)



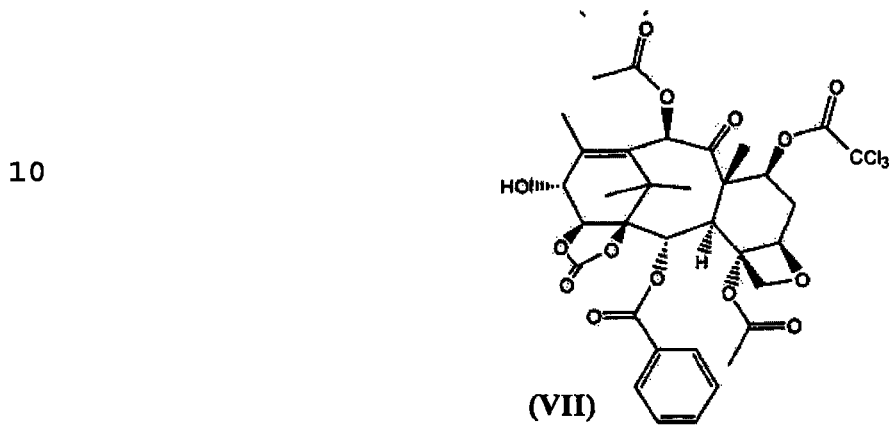
e) fjerning av den beskyttende trikloracetylgruppen med alkali, fortrinnsvis ammoniumhydroksid, fra forbindelse (VIII)



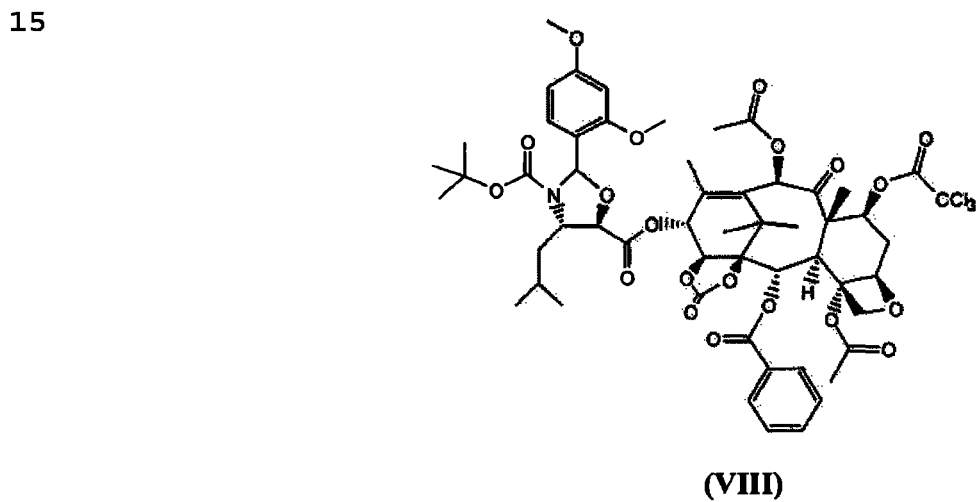
e) fjerning av dimetoksybenzyliden-beskyttelsesgruppen fra forbindelse (IX)



Videre angår oppfinnelsen en forbindelse av formel (VII):



samt en forbindelse av formel (VIII):



I henhold til en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen blir acetylering av 10-
 posisjonen (trinn a) utført med eddiksyreanhydrid ved nærvær av cerium-, skandium-
 eller ytterbiumsalter, fortrinnsvis $\text{CeCl}_3 \times 7 \text{H}_2\text{O}$. Trinn b) utføres med bis(triklor-
 metyl)karbonat i diklormetan ved 0°C ved nærvær av en base, fortrinnsvis pyridin.
 5 Trinn c) utføres ved å bruke trikloracetylklorid i et passende oppløsningsmiddel så som
 diklormetan ved nærvær av en base, fortrinnsvis pyridin ved -10°C . (4S,5R)-N-Boc-2-
 (2,4-dimetoksyfenyl)-4-isobutyl-1-oksazolidin-5-karboksylysyre for anvendelse i trinn
 (d') kan fremstilles som beskrevet i WO 01/02407. Trinn d) utføres i et vannfritt
 protonfritt oppløsningsmiddel, fortrinnsvis diklormetan, ved nærvær av en base,
 10 fortrinnsvis 4-dimetylaminopyridin (DMAP) og av et kondenseringsmiddel så som
 dicykloheksylkarbodiimid (DCC), noe som gir et produkt som, etter krystallisering, har
 en renhet som er høyere enn 98,5%. Trikloracetylgruppen ved 7-posisjonen kan bli
 fjernet med ammoniumhydroksid i et protonfritt dipolart oppløsningsmiddel så som
 acetonitril eller N-metylpyrrolidon, og isolert ved utfelling i vann for å gi et produkt
 15 med renhet på ikke mindre enn 98,5%. Til slutt blir produktet fra trinn e) behandlet
 med metanolisk HCl. Forbindelse (I) blir så krystallisert fra trietylacetat og etter-
 følgende fra aceton/heksan for å gi et faststoff med renhet på ikke mindre enn 99,9%.

Følgelig er anvendelsen av bis(triklormetyl)karbonat i trinn b) fordelaktig ved at dette
 forhindrer dannelse av urenheter (II). Anvendelsen av trikloracetylklorid som en
 20 beskyttende gruppe i intermediet (VII) gjør det mulig å oppnå en forbindelse av formel
 (VIII) som lett krystalliserer fra metanol med en renhet større enn 98,5%, mens 7-
 trietylsilyl-analogen ikke ble krystallisert fra forskjellige oppløsningsmidler. Viktigere
 er det at trikloracetamid, som dannes etter debløkkering av 7-posisjonen, effektivt blir
 fjernet fra forbindelse (IX) ved behandling med ammoniumhydroksid grunnet dens
 25 oppløselighet i en blanding av vann og enten acetonitril eller N-metylpyrrolidon.
 Således blir, etter spalting av dimetoksybenzyliden-gruppen og krystallisering,
 forbindelse (I) oppnådd med en renhet på ikke mindre enn 99,9%.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen i større detalj.

EKSEMPLER

30 **Eksempel 1**

14 β -hydroksybaccatin III (V) (trinn a)

14 β -hydroksy-10-deacetylbaccatin III (VII) (10 kg) ble suspendert i THF (45 l) og
 $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$ (0,5 kg) ble tilsatt. Eddiksyreanhydrid (6,6 kg) ble tilsatt i løpet av 20

minutter og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, derpå stanset ved tilsetning av vann (10 l). THF ble destillert fra under vakuu og residuet ble tørket inntil vanninnholdet var mindre enn 10%, derpå krystallisert fra etylacetat for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (8,2 kg, utbytte 85%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,02 (s,3H), 1,08 (s,3H), 1,62 (s,3H), 1,78 (ddd, 1H), 1,99 (d,3H), 2,16 (s,3H), 2,24 (s,3H), 2,46 (ddd,1H), 3,43 (OH,s), 3,73 (d,1H), 3,89 (d,1H), 4,18 (s,2H), 4,35 (dd,1H), 4,60 (dd,1H), 4,91 (dd,1H), 5,73 (d,1H), 6,28 (s,1H), 7,39 (t,1H), 7,52 (dt,2H), 8,06 (d,2H).

Eksempel 2

10 14 β -hydroksybaccatin III-1,14-karbonat (VI) (trinn b)

14 β -hydroksybaccatin III (VIII) (5,0 kg) ble oppløst i en blanding av diklormetan (48,0 l) og pyridin (8,0 kg). Reaksjonsblandingen ble avkjølt ned til -10°C og en oppløsning av bis(triklormetylkarbonat) (5,4 kg) i diklormetan (32,0 l) ble tilsatt i løpet av 30 minutter. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av en natriumkarbonatoppløsning
15 (11,9 kg) oppløst i vann (55,0 l) og den resulterende tofasede blandingen ble omrørt i 1 time og derpå fortynnet med vann. Fasene ble skilt fra hverandre og den vandige fasen ble ekstrahert med diklormetan (23,8 l). De organiske fasene ble slått sammen og vasket med 20% saltsyre (40 l), derpå med vann (30,0 l) og med saltlake (40 l). Deler av oppløsningsmiddelet ble destillert fra under vakuu og oppløsningen av tittel-
20 forbindelsen (VI) ble brukt direkte i neste trinn.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,24 (s,3H), 1,28 (s,3H), 1,56 (OH,s), 1,75 (s,3H), 1,92 (ddd,1H), 2,13 (d,3H), 2,60 (ddd,1H), 2,28 (s,3H), 2,34 (s,3H), 2,82 (OH,1H), 3,76 (d,1H), 4,25 (d,1H), 4,34 (d,1H), 4,46 (dd,1H), 4,83 (d,1H), 5,01 (dd,1H), 5,09 (d,1H), 6,12 (d,1H), 6,34 (s,1H), 7,29 (t,1H), 7,52 (t,2H), 8,06 (d,2H).

25 Eksempel 3

7-trikloracetyl-14-hydroksybaccatin III-1,14-karbonat (VII) (trinn c)

Trikloracetylklorid (1,6 kg) ble tilsatt i løpet av 15 minutter under opprettholdelse av temperaturen mellom -10 og 0°C . Reaksjonsblandingen ble omrørt ved samme temperatur i 2 timer. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av en oppløsning av
30 NaHSO_4 (2 kg) i vann (20 l). Fasene ble skilt fra hverandre og den vandige fasen ble ekstrahert med diklormetan (2 l). De kombinerte organiske fasene ble inndampet til et lite volum og toluen (20 l) ble tilsatt. Oppløsningsmiddelet ble fjernet med destillering

ved atmosfæretrykk inntil destillasjonshodet nådde en temperatur på 110°C. Ved avkjøling krystalliserte tittelforbindelsen som et hvitt faststoff som ble filtrert fra og tørket under vakuum (4,96 kg, utbytte fra to trinn 85%)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,20 (s,3H), 1,28 (s,3H), 1,93 (s,3H), 2,03 (ddd,1H), 2,17 (d,3H), 2,20 (s,3H), 2,38 (s,3H), 2,71 (ddd,1H), 3,02 (d,OH), 3,91 (d,1H), 4,24 (d,1H), 4,37 (d,1H), 4,83 (d,1H), 5,00 (dd,1H), 5,04 (m,1H), 5,71 (dd,1H), 6,17 (d,1H), 6,44 (s,1H), 7,52 (t,2H), 7,66 (t,1H), 8,04 (d,2H).

Eksempel 4

(7-trikloracetyl)-13-(N-Boc-2-(2,4-dimoksyfenyl)-4-isobutyl-5-oksazolidinyl)-14β-hydroksybaccatin-1,14-karbonat (VIII) (trinn d)

7-trikloracetyl-14-hydroksybaccatin III-1,14-karbonat (IV) (4,96 kg) og dimetylaminopyridin (DMAP) (100 g) ble tilsatt til en oppløsning av (4S,5R)-N-Boc-(2,4-dimetoksyfenyl)-4-isobutyl-1-oksazolidin-5-karboksylysyre (4,0 kg) i diklormetan (60 l). Reaksjonsblandingen ble avkjølt ned til 5°C og tilsatt en oppløsning av dicykloheksylkarbodiimid (2,5 kg) i diklormetan (18 l) i løpet av 30 minutter for å gi en hvit suspensjon som ble omrørt i 3 timer. DCU ble filtrert fra og vasket med diklormetan (4 l). Den resulterende oppløsning ble vasket i rekkefølge med en pH 3,5 fosfatbuffer (100 l) og saltlake (50 l) og tilsatt metanol som forårsaket krystallisering av tittelforbindelsen (VIII) som ble tørket under vakuum ved 60°C (utbytte: 6,9 kg, 92%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,10 (d,6H), 1,33 (s,2H), 1,37 (s,2H), 1,37 (s,9H), 1,60 (m,1H), 1,95 (s,3H), 1,97 (m,2H), 2,04 (ddd,1H), 2,16 (d,3H), 2,20 (s,3H), 2,34 (s,3H), 2,68 (ddd,1H), 3,85 (s,3H), 3,95 (s,3H), 4,25 (d,1h), 4,36 (d,3H), 4,63 (m,1H), 4,88 (d,1H), 4,97 (dd,1H), 5,76 (dd,1H), 6,19 (d,1H), 6,46 (s,3H), 6,50 (t,1H), 6,50 (d,2H), 6,53 (dd,1H), 7,27 (d,1H), 7,49 (t,1H), 7,64 (t,2H), 8,03 (d,2H).

Eksempel 5

13-(N-Boc-2-(2,4-dimetoksyfenyl)-4-isobutyl-5-oksazolidinyl)-14β-hydroksybaccatin-1,14-karbonat (IX) (trinn e)

(7-trikloracetyl)-13-(N-Boc-2-(2,4-dimetoksyfenyl)-4-isobutyl-5-oksazolidinyl)-14β-hydroksybaccatin-1,14-karbonat (VIII) (6,9 kg) ble oppløst i N-metylpyrrolidon (11 l). En oppløsning av 2 M ammoniakk i metanol (293 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen i løpet av 10 minutter og omrørt ved romtemperatur i 45 minutter. Reaksjonsblandingen ble tilsatt over 1 time til vann (110 l) og omrørt i 30 minutter. Produktet ble filtrert

fra og vasket med vann (50 l). Tittelforbindelsen (IX) ble tørket ved 60°C under vakuu (6,14 kg, 99%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,09 (d,6H), 1,30 (s,3H), 1,37 (s,12H), 1,72 (s,3H), 1,79 (m,3H), 1,85 (m,1H), 2,04 (d,3H), 2,26 (s,3H), 2,31 (s,3H), 2,55 (m,1H), 3,76 (d,1H),
 5 3,83 (s,3H), 3,88 (s,3H), 4,23 (d,1H), 6,53 (m,1H), 4,30 (d,1H), 4,45 (dd,1H), 4,85 (d,1H), 4,95 (dd,1H), 6,14 (d,1H), 6,33 (s,1H), 6,48 (m,1H), 6,52 (m,2H), 7,25 (m,1H), 7,47 (t,2H), 7,61 (t,2H), 8,01 (d,1H).

Eksempel 6

10 13-(N-Boc-4-isobutyl-5-oksazoloidinyl)-14β-hydroksybaccatin-1,14-karbonat (I) (trinn f)

13-(N-Boc-2-(2,4-dimetoksyfenyl)-4-isobutyl-5-oksazoloidinyl)-14β-hydroksybaccatin-1,14-karbonat (IX) (6,1 kg) ble oppløst i CH₂Cl₂ (20 l). Oppløsningen ble avkjølt ned til 0°C og tilsatt dråpevis ved 0°C med en oppløsning av 0,5 M HCl i metanol (12 l) og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer.

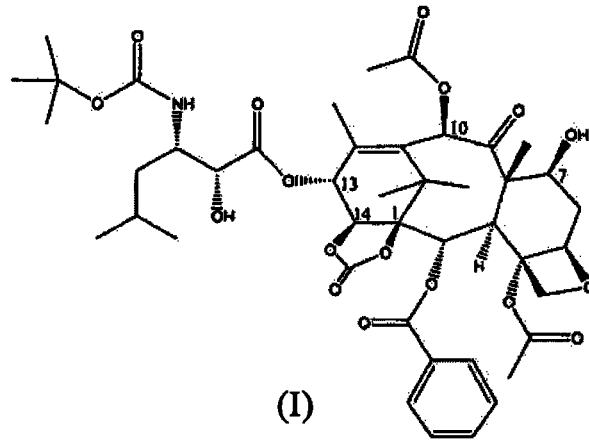
15 Reaksjonsblandingen ble hellet opp i en kraftig omrørt tofasert blanding av CH₂Cl₂ (27 l) og vandig NaHCO₃ (0,6 kg i 21 l vann) som holder pH-verdien mellom 6 og 7 under tilsetningen. Den organiske fasen ble fraskilt og den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med CH₂Cl₂ (2x2 l). Den organiske fasen ble inndampet til 18 l og EtOAc (18 l) ble tilsatt og oppløsningen igjen redusert til et volum på 18 l. Oppløsningen ble etterlatt
 20 for å krystallisere over natten. Faststoffet ble filtrert fra og vasket med EtOAc (7 l). Filtratet ble tørket over natten under vakuu ved 40°C (4,54 kg). Det tørre hvite faststoffet ble oppløst ved 40°C i aceton (20 l) og utfelt med n-heksan (40 l). Blandingen ble etterlatt for å krystallisere ved romtemperatur over natten. Produktet ble filtrert fra, vasket med n-heksan og tørket under vakuu for å gi 3,75 kg med 99,9% renhet.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0,95 (d,3H), 1,21 (m,1H), 1,25 (s,3H), 1,32 (s,3H), 1,35 (s,9H), 1,43 (m,1H), 1,65 (m,1H), 1,69 (s,3H), 1,86 (m,1H), 1,87 (d,3H), 2,22 (s,3H), 2,40 (s,3H), 2,52 (ddd,1H), 3,68 (d,1H), 4,08 (m,1H), 4,20 (d,1H), 4,27 (d,1H), 4,30 (dd,1H), 4,37 (m,1H), 4,72 (NH,d), 4,84 (d,1H), 4,91 (dd,1H), 6,09 (d,1H), 6,25 (s,1H), 6,44 (d,1H), 7,46 (m,2H), 7,58 (m,1H), 8,01 (m,2H).

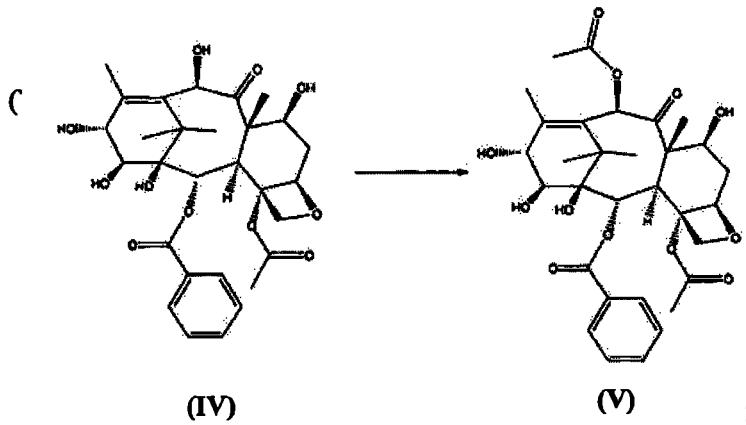
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av 13-(N-Boc- β -isobutylseriny)-14 β -hydroksybaccatin-III-1,14-karbonat (I)

5

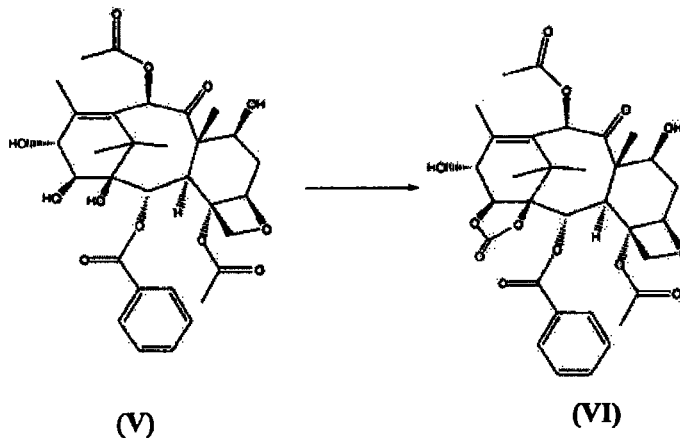


og som omfatter de følgende trinn:

10 a) acetylering av 10-hydroksygruppen av 14 β -hydroksy-10-desacetylbaccatin III (IV)

15

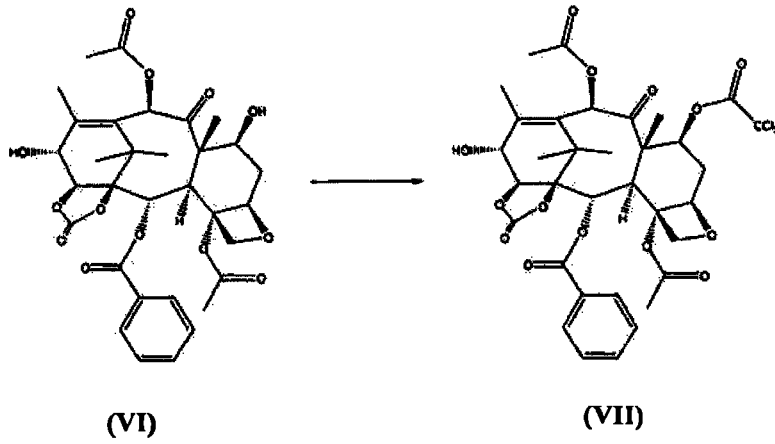
b) omsetning av (V) med bis(triklormetyl)karbonat for å gi 1,14-karbonatderivatet (VI)



20

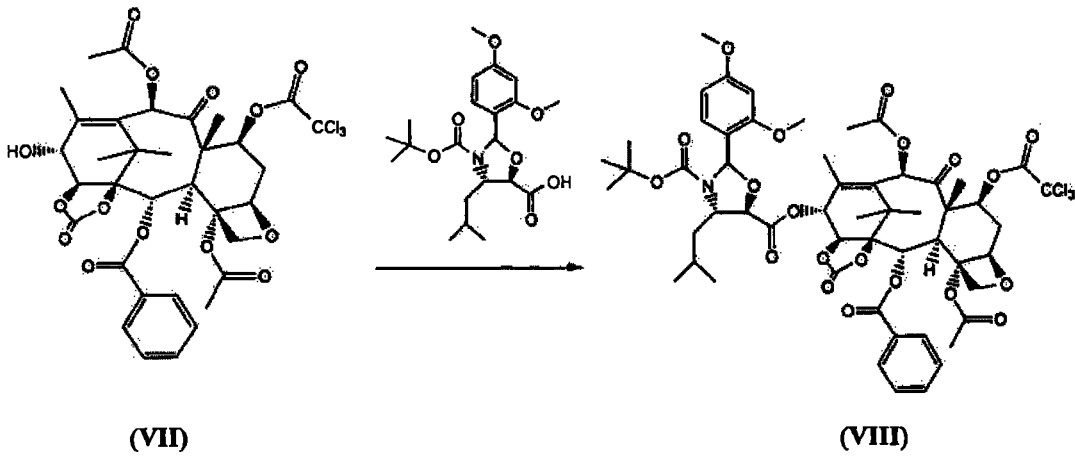
c) omsetning av (VI) med trikloracetylklorid for å gi (VII)

5



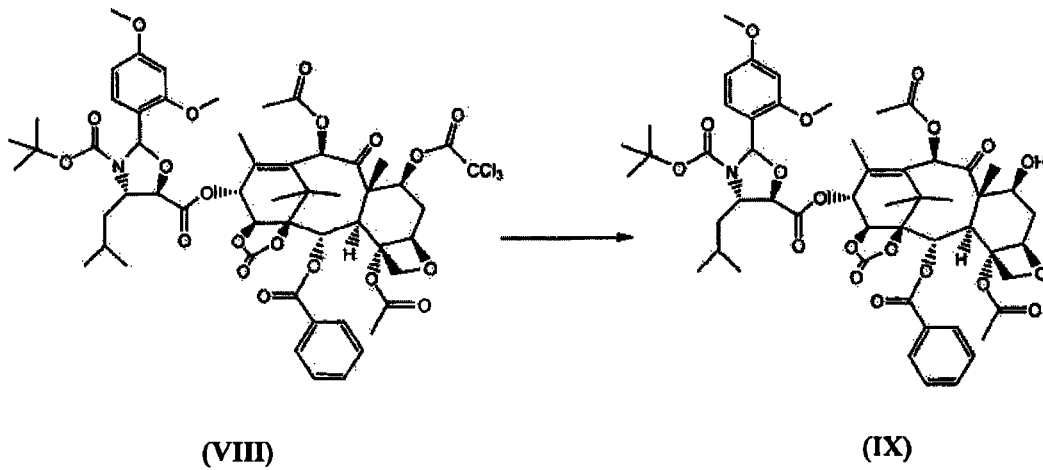
og reagere (VII) med (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoksyfenyl)-4-isobutyl-1-oksazolidin-5-karboksylysure for å gi (VIII)

10

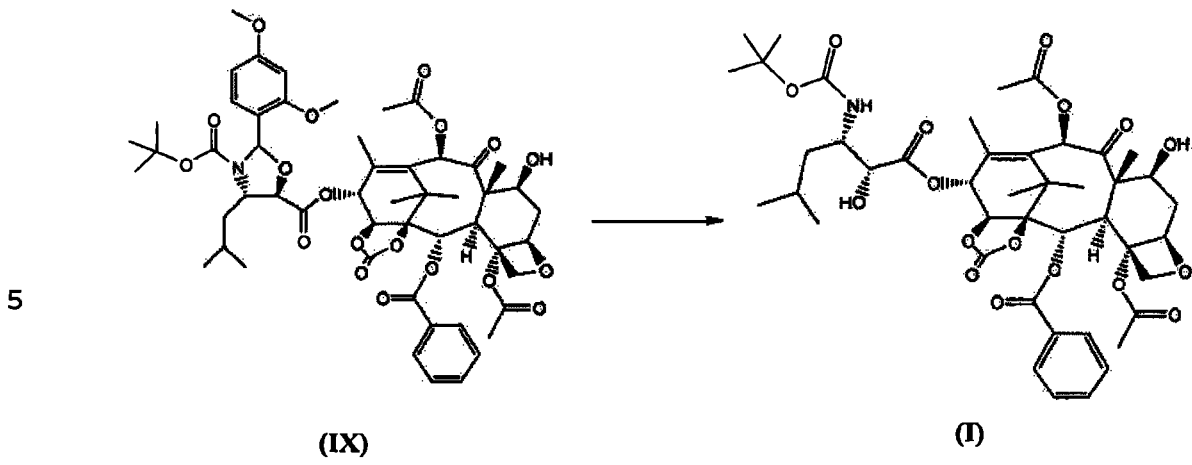


15 d) fjerning av trikloracetyl-beskyttelsesgruppen med alkali fra forbindelse (VIII)

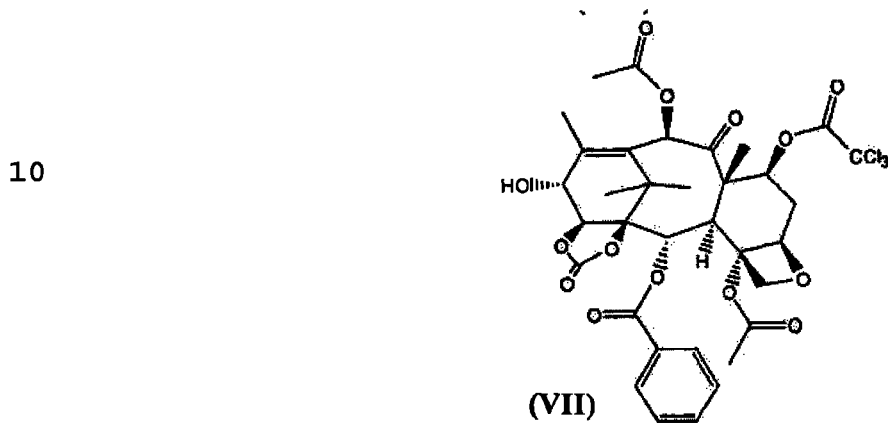
20



e) fjerning av dimetoksybenzyliden-beskyttelsesgruppen fra forbindelse (IX)



2. Forbindelse av formel (VII):



3. Forbindelse av formel (VIII):

