(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 11 124 T2** 2006.11.30

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 364 040 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 11 124.2**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/02105**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 719 946.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/072858**
(86) PCT-Anmeldetag: **27.02.2002**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **19.09.2002**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.11.2003**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **03.05.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.11.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***C12P 17/14*** (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
01104448 **27.02.2001** **EP**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF), 38124 Braunschweig, DE

(72) Erfinder:
HOEFLE, Gerhard, 38124 Braunschweig, DE;
KARAMA, Usama, 30419 Hannover, DE

(74) Vertreter:
Boeters & Lieck, 80331 München

(54) Bezeichnung: **Abbau von Epothilonen**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Abbau von Epothilonen

[0001] Epothilone vom Typ C und Typ D gehören zum Stand der Technik und sind besonders durch eine C=C Doppelbindung an den Positionen 12 und 13 und einem Wasserstoffatom an der Position 12 (Typ C) oder einer Alkylgruppe (Typ D) gekennzeichnet.

[0002] Gemäß einer Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Verfahren zum Abbau von einem Epothilon C oder einem Epothilon D, bei dem man das Epothilon C oder das Epothilon D einer Olefin-Metathese in Gegenwart von Ethylen und danach einer fakultativen Esterhydrolyse unterwirft (Schema 1).

[0003] Erfindungsgemäß kann das Epothilon C oder D ein Fermentationsprodukt sein.

Experimenteller Teil

12,13-Seco-Epothilon C (2a):

[0004] 450 mg Epothilon C (1) (0,95 mmol) wurden in 250 ml Dichlormethan gelöst, mit Ethylen gesättigt und nach Zugabe von 60 mg Grubb's Katalysator $(PhCHRuCl_2]P(Cy)_3]_2)$ 24 Stunden lang gerührt. Nach Zugabe von weiteren 60 mg Katalysator und 24-stündigem Rühren wurde die dunkle Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel mit dem Lösungsmittelsystem Hexan/tert.-Butylmethylester/Methanol 80:20:1 gereinigt. Die erste Fraktion enthielt 360 mg (75%) an 2a, die zweite 100 mg (22%) an wiedergewonnenem Ausgangsmaterial 1.
2a: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$), 300 MHz): δ = 6.95 (s, 19-H), 6.02 (s, 17-H), 5.89-5.64 (m, 12-H, 13-H), 5.16-4.89 (m, 12a-H_2, 13a-H_2), 5.37 (t, J = 7 Hz, 15-H), 4.24 (ddd, J = 10, 3, 3.5 Hz, 3-H), 3.36 (s, OH), 3.34 (d, J = 8 Hz, 7-H), 3.25 (dq, J = 1.5, 7 Hz, 8-H), 3.21 (d, J = 3.8 Hz, OH), 2.70 (s, 21-H_3), 2.52-2.32 (m, 2-H_2, 14-H_2), 2.07 (d, J = 1.5 Hz, 16-Me), 2.05-1.95 (m, 11-H_2), 1.8-1.1 (m, 6-H, 8-H, 9-H_2, 10-H_2), 1.18 (s, 4-Me), 1.10 (s, 4-Me), 1.04 (d, J = 7 Hz, 6-Me), 0.83 (d, J = 7 Hz, 8-Me).
ESI-MS (positive Ionen) m/z = 506 [M + H^+], CI-MS (NH_3 positive Ionen) m/z = 506 [M + H^+] (22%), 380 (100%).

Patentansprüche

1. Verfahren zum Abbau von einem Epothilon C oder einem Epothilon D, bei dem man das Epothilon C oder das Epothilon D einer Olefin-Metathesis in Gegenwart von Ethylen und danach einer fakultativen Esterhydrolyse unterwirft (Schema I).

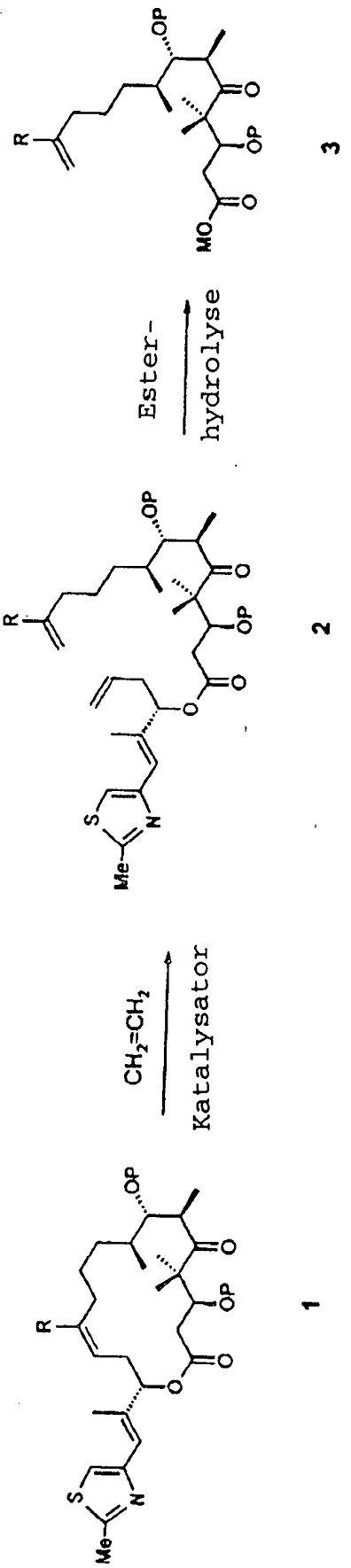
2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem Epothilon C oder Epothilon D ein Fermentationsprodukt sind.

3. Verbindung der Formel 2a, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Schema 1



R = H, Methyl
P = H, Schutzgruppe, z.B. Trialkylsilyl
M = Alkalimetall, H
Katalysator = z.B. Ru, Mo Metathese-Katalysator
Esterhydrolyse durch Base oder hydrolytische Enzyme, z.B. Schweineleberesterase