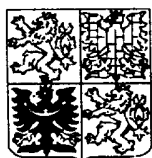


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1870-94**

(22) Přihlášeno: **04. 02. 93**

(30) Právo přednosti:
07. 02. 92 FR 92/9201379

(40) Zveřejněno: **15. 12. 94**
(Věstník č. 12/94)

(47) Uděleno: **06. 02. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15. 04. 98**
(Věstník č. 4/98)

(86) PCT číslo: **PCT/FR93/00110**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/16059**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 305/14

(73) Majitel patentu:
RHONE-POULENC RORER S.A., Antony, FR;

(72) Původce vynálezu:
Fouque Elie, Ivry-Sur-Seine, FR;
Mas Jean-Manuel, Villeurbanne, FR;

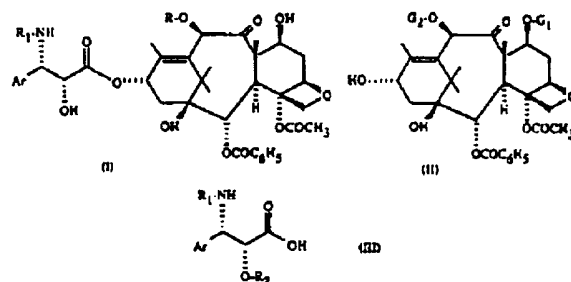
(74) Zástupce:
Traplová Jarmila JUDr., U průhonu 36,
Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy derivátů taxanu

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu přípravy derivátů taxanu obecného vzorce I esterifikací při teplotě -10 až 60 °C derivátu baccatinu III nebo 10-desacetylbaaccatinu III obecného vzorce II kyselinou obecného vzorce III a následným nahrazením ochranných skupin G₁, G₂ a R₂ získaného produktu atomy vodíku. V obecných vzorcích I, II a III Ar znamená případně substituovanou fenylovou skupinu, R znamená atom vodíku nebo acetylovou skupinu, R₁ znamená benzoylovou skupinu nebo terc. butoxykarbonylovou skupinu, G₁ znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce, G₂ znamená acetylovou skupinu nebo ochrannou skupinu hydroxy-funkce a R₂ znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce.

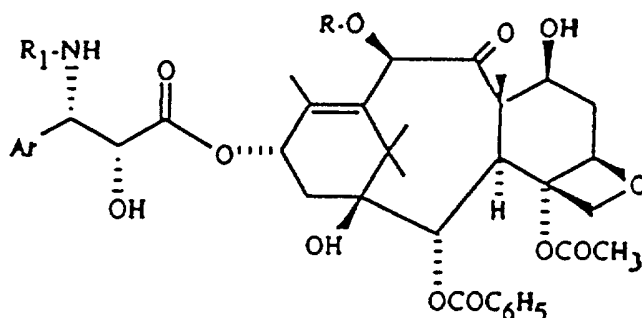


Způsob přípravy derivátů taxanu

Oblast techniky

5

Vynález se týká nového způsobu přípravy derivátů taxanu obecného vzorce I



(I),

10

ve kterém Ar znamená fenylovou skupinu, která je případně substituovaná atomy fluoru, bromu nebo chloru, alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxylovou skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkoxy-skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylamino-skupinou, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino-skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo alkoxykarbonylamino-skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, R znamená atom vodíku nebo acetylovou skupinu a R₁ znamená benzoylovou skupinu nebo terc.butoxykarbonylovou skupinu. Uvedené deriváty mají pozoruhodné protinádorové vlastnosti.

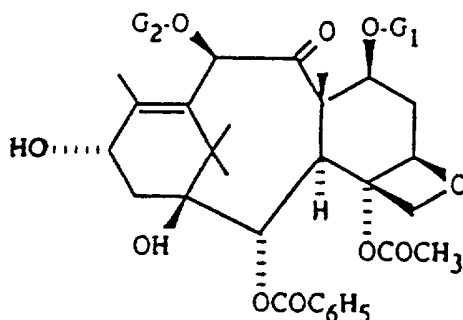
20

Dosavadní stav techniky

Z amerických patentů US 4 924 011 a US 4 924 012 je známo připravovat deriváty taxanu obecného vzorce I esterifikací derivátu baccatinu III nebo 10-deacetylba-

25

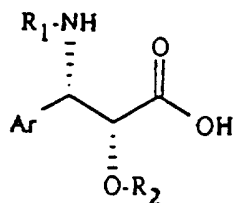
ccatinu III obecného vzorce II



(II),

30

ve kterém G₁ znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce, jako 2,2,2-trichlorethoxykarbonylovou skupinu nebo trialkylsilylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, a G₂ znamená acetylovou skupinu nebo ochrannou skupinu hydroxy-funkce, jako 2,2,2-trichlorethoxykarbonylovou skupinu, pomocí kyseliny obecného vzorce III



(III),

5 ve kterém Ar a R₁ mají výše uvedený význam a R₂ znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce, jako methoxymethylovou skupinu, 1-ethoxyethylovou skupinu, benzyloxymethylovou skupinu, (betatrimethylsilylethoxy)methylovou skupinu, tetrahydropyranylovou skupinu, 2,2,2-trichlor-ethoxymethylovou skupinu nebo 2,2,2-trichlorethoxykarbonylovou skupinu, a následnou substitucí ochranných skupin G₁, G₂ a R₂ získaného produktu atomy vodíku.

10 Esterifikace se provádí v přítomnosti kondenzačního činidla, jakým je karbodiimid, jako dicyklohexylkarbodiimid, nebo reaktivní karbonát, jako 2-dipyridylkarbonát, a aktivačního činidla, jakým je dialkylaminopyridin, jako 4-dimethylaminopyridin, přičemž se pracuje v organickém aromatickém rozpouštědle, jakým je benzen, toluen, xyleny, ethylbenzen, iso-propylbenzen nebo chlorbenzen, při teplotě mezi 60 a 90 °C.

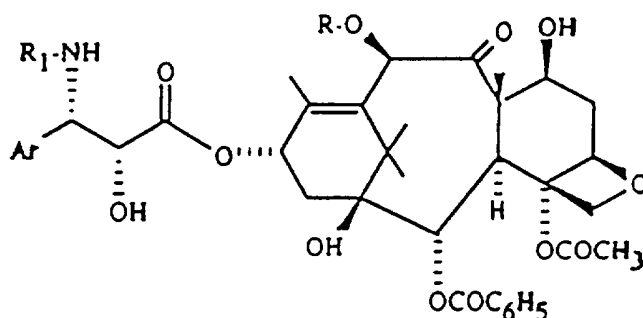
15 Nahrazení ochranných skupin atomy vodíku se provádí pomocí systému zinek/kyselina octová nebo hydrolýzou v kyselém prostředí.

20

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno - a toto zjištění tvoří předmět vynálezu -, že esterifikace alkoholu obecného vzorce II za použití kyseliny obecného vzorce III může být provedena při teplotě mezi
25 -10 a 60 °C, výhodně při teplotě mezi 20 a 35 °C.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy derivátů taxanu obecného vzorce I

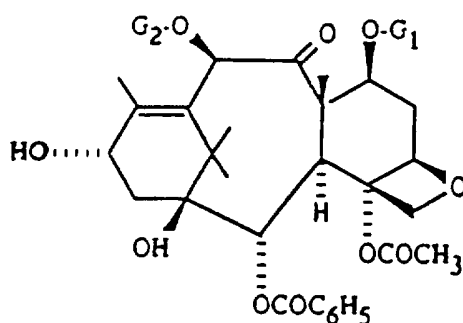


30

(I),

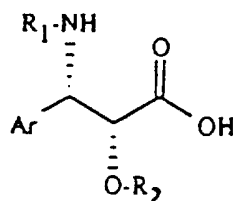
ve kterém Ar znamená fenylovou skupinu, která je případně substituovaná atomy fluoru, bromu nebo chloru, alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxylovou skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkoxy-skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,
35 dialkylamino-skupinou, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino-skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo alkoxykarbonylamino-skupinou, ve

které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, R znamená atom vodíku nebo acetylovou skupinu a R_1 znamená benzoylovou skupinu nebo terc.butoxykarbonylovou skupinu, esterifikací derivátu baccatinu III nebo 10-desacetylbaecatinu III obecného vzorce II



(II),

ve kterém G_1 znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce, jakou je 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina nebo trialkylsilylová skupina, jejíž každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, a G_2 znamená acetylovou skupinu nebo ochrannou skupinu hydroxy-funkce, jakou je 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina, kyselinou obecného vzorce III



(III),

ve kterém Ar a R_1 mají výše uvedené významy a R_2 znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce, jakou je methoxymethylová skupina, 1-ethoxyethylová skupina, benzyloxymethylová skupina, (beta-trimethylsilylethoxy)methylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, 2,2,2-trichlorethoxymethylová skupina nebo 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina, a následným nahrazením ochranných skupin G_1 , G_2 a R_2 získaného produktu atomy vodíku, jehož podstata spočívá v tom, že esterifikace se provádí v rozpouštědle při teplotě mezi -10 a 60 °C, případně v přítomnosti kondenzačního činidla a aktivačního činidla.

Esterifikace se výhodně provádí v organickém rozpouštědle, zvoleném z množiny, zahrnující ethery, ketony, estery, nitrily, alifatické uhlovodíky, chlorované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky, obzvláště výhodně v organickém rozpouštědle, zvoleném z množiny, zahrnující estery a aromatické uhlovodíky. Esterifikace se výhodně provádí v přítomnosti kondenzačního činidla, kterým je karbodiimid, výhodně dicyklohexylkarbodiimid. Esterifikace se výhodně provádí v přítomnosti aktivačního činidla, kterým je aminopyridin, výhodně 4-dimethylaminopyridin nebo 4-pyrrolidinopyridin.

Výhodné je provést esterifikaci za použití přebytku kyseliny obecného vzorce III vzhledem k alkoholu obecného vzorce II, i když tato reakce může být také provedena za použití stechiometrického množství kyseliny obecného vzorce III a alkoholu obecného vzorce II. Kondenzační činidlo se obvykle používá ve stechiometrickém množství vzhledem ke kyselině

obecného vzorce III a aktivační činidlo se používá ve stechiometrickém množství nebo v množství nižším než stechiometrickém vzhledem k alkoholu obecného vzorce II.

Vzhledem k tomu, že se způsob podle vynálezu provádí při teplotě, která je nižší než teplota, při které se provádí dosud známé způsoby, dosahuje se při způsobu podle vynálezu vyšších výtěžků esteru v důsledku lepší stability kyseliny obecného vzorce III v reakční směsi a potlačení vedlejších reakcí.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí příkladů jeho konkrétního provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

15

Příklad 1

Do Erlenmeyerovy baňky o obsahu 20 cm³ se zavede 1,0045 g 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta, 20-epoxy-1,13alfa-dihydroxy-9-oxo-bis-(2,2,2-trichlorethoxy)-7beta,10beta-karbo-
nyloxy-11-taxenu (96%, tj. 1,08 mmol), 1,1545 g kyseliny (2R,3S)-2-(1-ethoxyethoxy)-3-
terc.butoxykarbonylamino-3-fenylpropionové (100%, tj. 3,3 mmol), 0,6669 g dicyklohexyl-
karbodiimidu (99%, tj. 3,2 mmol), 0,742 g 4-pyrrolidinopyridinu (98%, tj. 0,49 mmol) a 6 cm³
bezvodého toluenu. Tato směs se intenzivně míchá po dobu 72 hodin, přičemž se udržuje teplota
-10 °C.

Analýza reakční směsi vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií ukazuje, že reakční směs
obsahuje 1, 1370 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-
bis-(2,2,2-trichlorethoxy)-7beta,10beta-karbo-
nyloxy-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbo-
nylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu (tj. 0,91 mmol) a 0,1705 g (2S,3S)-4-acetoxy-2alfa-
benzyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-bis-(2,2,2-trichlorethoxy)-7beta,10beta-karbo-
nyloxy-11-taxen-13alfa-3-terc.butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu
(tj 0,14 mmol).

Celkový výtěžek činí 97 % a stupeň epimerace činí 12,7 %.

Příklad 2

Do dvojstěnného skleněné reaktoru o obsahu 500 cm³, vybaveného přívodem dusíku,
teploměrem a chladičem se zavede 50,011 g 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-
1,13alfa-dihydroxy-9-oxo-bis-(2,2,2-trichlorethoxy)-7beta,10beta-karbo-
nyloxy-11-taxenu (96%, tj. 53,6 mmol), 56,81 g kyseliny (2R,3S)-2-(1-ethoxyethoxy)-3-terc.butoxykarbonyl-
amino-3-fenylpropionové (100% (tj. 160,7 mmol), 33,54 g dicyklohexylkarbodiimidu (99%, tj.
160,9 mmol), 1,79 g 4-pyrrolidinopyridinu (98%, tj. 11,8 mmol) a 299 cm³ bezvodého toluenu.
Tato směs se intenzivně míchá po dobu 12 hodin, přičemž se udržuje na teplotě blízké 25 °C.

Analýza reakční směsi, provedená vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, ukazuje, že tato
směs obsahuje 57,00 g (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-
oxo-bis-(2,2,2-trichlorethoxy)-7beta,10beta-karbo-
nyloxy-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxy-
karbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu (tj. 45,7 mmol) a 8,52 g (2S,3S)-4-acetoxy-
2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-bis(2,2,2-trichlorethoxy)-7beta,10beta-
karbo-
nyloxy-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu

(tj. 6,8 mmol).

Celkový výtěžek činí 98 % a stupeň epimerace činí 13,0 %.

5

Příklady 3 až 20

Do Erlenmeyerovy baňky o obsahu 10 cm³ se zavede 250 mg 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,13alfa-dihydroxy-9-oxo-bis-(2,2,2-trichlorethoxy)-7beta,10beta-karbonyl-
oxy-11-taxenu (96%, tj. 0,27 mmol), 284 mg kyseliny (2R,3S)-2-(1-ethoxyethoxy)-3-
terc.butoxykarbonylamino-3-fenylpropionové (100%, tj. 0,80 mmol), 9 mg 4-dimethylamino-
pyridinu (98%, tj. 0,07 mmol) a 3 cm³ rozpouštědla. Směs se intenzivně míchá, přičemž se její
teplota udržuje v blízkosti 30 °C.

Po 16 až 24 hodinách míchání se provede analýza reakční směsi vysokovýkonnou kapalinovou
chromatografií, načež se ze získaných výsledků vypočte výtěžek esterifikace a stupeň epimerace.
Výsledky, získané za použití různých rozpouštědel, jsou uvedeny v následující tabulce.

Př.	Rozpouštědlo	Reakční doba (h)	Výtěžek esterifikace (%)	Stupeň epimerace (%)
3	Tetrahydrofuran	17,0	24,5	7,3
4	Diisopropylether	23,5	87,4	14,2
5	Methyl-terc.butyl- ether	17,0	87,3	12,5
6	Dioxan	16,2	19,6	10,8
7	Acetonitril	23,5	58,8	46,9
8	Benzen	16,2	96,0	12,6
9	Toluen	23,5	98,0	13,9
10	Metaxylen	17,0	97,8	14,4
11	Anisol	16,2	94,1	19,2
12	Chlorbenzen	16,2	96,0	17,5
13	Cyklohexan	17,0	67,7	15,8
14	Pentan	16,2	51,0	31,2
15	n-Hexan	23,5	42,1	29,7
16	Heptan	16,2	37,2	21,5
17	1,2-Dichlorethan	17,0	92,8	28,9
18	Dichlormethan	17,0	83,7	26,6
19	Methylisobutyl keton	16,2	58,8	17,4
20	Ethylacetát	8	75	12,7

Příklad 21

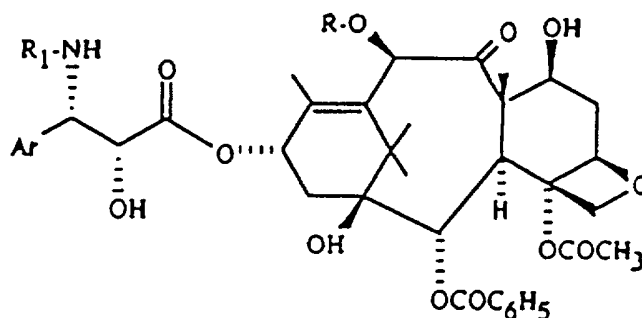
Do Erlenmeyerovy baňky o obsahu 10 cm³ se zavede 503,6 mg 4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1,13alfa-dihydroxy-9-oxo-bis-(2,2,2-trichlorethoxy)-7beta,10beta-karbonyl-
11-taxenu (96%, tj. 0,54 mmol), 579,0 mg kyseliny (2R,3S)-2-(1-ethoxyethoxy)-3-terc.buto-
xykarbonylamino-3-fenylpropionové (99%, tj. 1,62 mmol), 357,8 mg dicyklohexylkarbodiimidu
(99%, tj. 1,72 mmol), 45,5 mg 4-pyrrolidinopyridinu (98%, tj. 0,30 mmol) a 3 cm³ bezvodého
toluenu. Tato směs se intenzivně míchá po dobu 5 hodin a 20 minut, přičemž se udržuje teplota
reakční směsi 45 °C.

Analýza reakční směsi, provedená vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, ukazuje, že reakční směs obsahuje 559,5 mg (2R,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-bis-(2,2,2-trichlorethoxy)-7beta,10beta-karbonyloxy-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu (tj. 0,45 mmol) a 90,8 mg (2S,3S)-4-acetoxy-2alfa-benzoyloxy-5beta,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-bis-(2,2,2-trichlorethoxy)-7beta,10beta-karbonyloxy-11-taxen-13alfa-yl-3-terc.butoxykarbonylamino-3-fenyl-2-hydroxypropionátu (tj. 0,07 mmol).

Celkový výtěžek činí 97 % a stupeň epimerace činí 13,9 %.

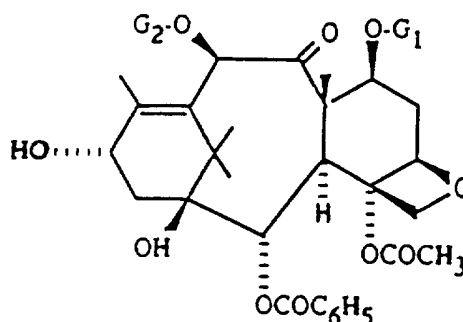
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy derivátů taxanu obecného vzorce I



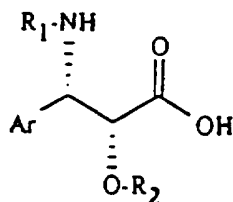
(I),

ve kterém Ar znamená fenylovou skupinu, která je případně substituovaná atomy fluoru, bromu nebo chloru, alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxylovou skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkoxy-skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylamino-skupinou, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino-skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxykarbonylamino-skupinou, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, R znamená atom vodíku nebo acetylovou skupinu a R₁ znamená benzoylovou skupinu nebo terc.butoxykarbonylovou skupinu, esterifikací derivátu baccatinu III nebo 10-desacetyl-baccatinu III obecného vzorce II



(II),

ve kterém G_1 znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce, jakou je 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina nebo trialkylsilylová skupina, jejíž každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, a G_2 znamená acetylovou skupinu nebo ochrannou skupinu hydroxy-funkce, jakou je 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina, kyselinou obecného vzorce III



(III),

ve kterém Ar a R_1 mají výše uvedené významy a R_2 znamená ochrannou skupinu hydroxy-funkce, jakou je methoxymethylová skupina, 1-ethoxyethylová skupina, benzyloxymethylová skupina, (beta-trimethylsilylethoxy)methylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, 2,2,2-trichlorethoxymethylová skupina nebo 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina, a následným nahrazením ochranných skupin G_1 , G_2 a R_2 získaného produktu atomy vodíku, **v y z n a ě n ý t í m**, že esterifikace se provádí v rozpouštědle při teplotě mezi -10 a 60 °C, s výjimkou teploty 60 °C případně v přítomnosti kondenzačního činidla a aktivačního činidla.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že esterifikace se provádí v organickém rozpouštědle, zvoleném z množiny, zahrnující ethery, ketony, estery, nitrily, alifatické uhlovodíky, chlorované alifatické uhlovodíky a aromatické uhlovodíky.

3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a ě n ý t í m**, že se esterifikace provádí v organickém rozpouštědle, zvoleném z množiny, zahrnující estery a aromatické uhlovodíky.

4. Způsob podle některého z nároků 1, 2 nebo 3, **v y z n a ě n ý t í m**, že se esterifikace provádí v přítomnosti kondenzačního činidla, kterým je karbodiimid.

5. Způsob podle některého z nároků 1, 2 nebo 3, **v y z n a ě n ý t í m**, že se esterifikace provádí v přítomnosti aktivačního činidla, kterým je aminopyridin.

6. Způsob podle nároku 4, **v y z n a ě n ý t í m**, že se esterifikace provádí v přítomnosti kondenzačního činidla, kterým je dicyklohexylkarbodiimid.

7. Způsob podle nároku 5, **v y z n a ě n ý t í m**, že se esterifikace provádí v přítomnosti aktivačního činidla, kterým je 4-dimethylaminopyridin nebo 4-pyrrolidinopyridin.

Konec dokumentu
