



SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT



F1000119245B

(10) FI 119245 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.09.2008

(51) Kv.lk. - Int.kl.

C07D 305/14 (2006.01)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

973105

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

24.07.1997

(24) Alkupaivä - Löpdag

23.01.1996

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

24.07.1997

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/FR96/00104

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

25.01.1995 FR 9500816 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Aventis Pharma S.A., 20, avenue Raymond-Aron, 92165 Antony Cédex, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Authelin, Jean-Rene, 51, residence Les Cendrennes, 91180 Saint-Germain-les-Arpajon, RANSKA, (FR)

2 •Didier, Eric, 69, avenue des Gobelins, 75013 Paris, RANSKA, (FR)

3 •Levellier, Franck, 2, rue Paul-Cezanne, 94320 Thiais, RANSKA, (FR)

4 •Tallepied, Isabelle, 121, avenue Gambetta, 94700 Maisons Alfort, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimi - Uppfinningens benämning

Menetelmä (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylloksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-oksotaks-11-en-13 α -yyli)-(2R,3S)-3-bentsoyylamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattitrihydraatin valmistamiseksi
Förfarande för framställning av (4,10-diacetoxi-2 α -bensoyloxi-5 β ,20-epoxi-1,7 β -dihydroxi-9-oxotax-11-en-13 α -yl)-(2R,3S)-3-bensoylamino-3-fenyl-2-hydroxi-propionattrihydrat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylloksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-oksotaks-11-en-13 α -yyli)-(2R,3S)-3-bentsoyylamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattitrihydraatin valmistamiseksi kiteyttämällä vesi-alkoholiliuoksesta.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av (4,10-diacetoxi-2 α -bensoyloxi-5 β ,20-epoxi-1,7 β -dihydroxi-9-oxotax-11-en-13 α -yl)-(2R,3S)-3-bensoylamino-3-fenyl-2-hydroxi-propionattrihydrat genom att kristallisera ur en vatten/alkohollösning.

Menetelmä (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli) - (2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattitrihydraatin valmistamiseksi

5

Tämä keksintö koskee menetelmää (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli) - (2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattitrihydraatin valmistamiseksi.

10

(4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli) - (2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaatilla on hämmästyttäviä syöpää ehkäiseviä ja antileukeemisia ominaisuuksia.

15

(4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli) - (2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattia on mahdollista eristää marjakuusen kuoresta tai valmistaa bakkatiini III:sta tai 10-deasetyylibakkatiini III:sta menetelmillä, joita on kuvattu erityisesti EP-patenttijulkaisuissa nro 0 336 840 tai 0 400 971 tai kansainvälisessä PCT-hakemuksessa nro WO 94/07 878.

20

On havaittu, että (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli) - (2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattitrihydraatin säilyvyys on selvästi parempi kuin vedettömän yhdisteen.eksinnön mukaan (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli) - (2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattitrihydraattia voidaan valmistaa kiteyttämällä (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli) - (2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaatti veden ja 1 - 3 hiiliatomia käsittävän alkoholin seoksesta, jonka jälkeen saatu yhdiste kuivataan alennetussa paineessa ja sitten

30

35

sitä pidetään yli 20 %:n suhteellisessa kosteudessa noin 25 °C:n lämpötilassa.

Keksinnön mukaisen menetelmän toteuttamiseksi voi olla erityisen edullista

- 5 - liuottaa tai suspendoida (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli)-(2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaatti alifaattiseen, 1 - 3 hiiliatomia käsittävään alkoholiin
- 10 - käsitellä liuosta tai suspensiota vedellä, joka sisältää mahdollisesti epäorgaanista emästä, kuten natriumvetykarbonaattia,
- erottaa saadut kiteet, sitten
- kuivata alennetussa paineessa, sitten
- 15 - pitää mahdollisesti olosuhteissa, jonka suhteellinen kosteus on suurempi kuin 20 % noin 25 °C:n lämpötilassa.

- Yleensä (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli)-(2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaatti liuotetaan ylimäärään alifaattista alkoholia, mieluiten metanolia. Alkoholimäärä on mieluiten 6 - 12 paino-osaa käytetystä (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli)-(2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaatista.
- 20
- 25

- Yleensä vettä lisätään niin, että vesi/alkoholisuhde on välillä 3/1 - 1/3. Lisätty vesi voi sisältää korkeintaan 10 % (w/v) epäorgaanista emästä, kuten natriumvetykarbonaattia, niin että reaktioseoksen pH on yhtä suuri tai suurempi kuin 7, mieluiten 7 - 8, ennen kuin kiteet erotellaan.
- 30

- Kiteytynyt (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli)-(2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattitrihydraatti erotetaan mieluiten suodattamalla tai sentrifu-
- 35

goimalla, sitten se kuivataan. Kuivaus suoritetaan alennetussa paineessa, joka on 1 - 7 kPa noin 40 °C:n lämpötilassa ja saatua yhdistettä pidetään olosuhteissa, jonka suhteellinen kosteus on yli 20 % ja lämpötila 0 - 60 °C, 5 mieluiten noin 25 °C.

Menetelmän toteuttamiseksi on edullista suorittaa kiteytys askorbiinihapon läsnä ollessa, jota lisätään (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli)-(2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattitrihydraatin liuotuksen tai suspendoinnin aikana. On mahdollista käyttää korkeintaan 1 % painosta askorbiinihappoa.

(4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli)-(2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattitrihydraattia 15 on tutkittu termogravimetrisillä ja differentiaalikalorimetrisillä analyysillä ja röntgensäde-diffraktiolla.

Erityisesti termogravimetrinen analyysi osoittaa, että painohäviö on 25 - 140 °C:ssa noin 6 %, mikä vastaa kolmea vesimolekyyliä yhtä (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli)-(2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattitrihydraattimolekyyliä kohti.

Keksinnön mukaisen menetelmän toteuttamiseksi, kun 25 käytetään puolisynteettistä paklitakselia, jota on valmistettu menetelmillä, joita on kuvattu EP-patenteissa nro 336 840 ja 0 400 971 tai kansainvälisessä PCT-hakemuksessa nro WO94/07 878, joista saadaan välituotteena paklitakselia, jonka hydroksifunktiot on suojattu, on mahdollista 30 käyttää suoraan (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli)-(2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattitrihydraattiliuosta tai suspensiota, jota on valmistettu poistamalla hydroksifunktioita suojaavat ryhmät taksaanirenkaasta ja sivuketjusta. Esimerkiksi käyttämällä kansainvälisen 35

PCT-hakemuksen WO94/07 878 olosuhteita saadaan välituotteenä (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1-hydroksi-7 β -trietyylisilyylioksi-9-okso-11-en-13 α -yyli)-(4S,5R)-3-bentsoyyli-4-fenyyli-2-(4-metoksifenyyli)-1,3-oksatsolidiini-5-karboksylaattia, jonka suojaavat ryhmät voidaan poistaa trifluorietikkahapolla metanolissa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

Valolta suojattuun reaktioastiaan pannaan 5,014 grammaa (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1-hydroksi-7 β -trietyylisilyylioksi-9-okso-11-en-13 α -yyli)-(4S,5R)-3-bentsoyyli-4-fenyyli-2-(4-metoksifenyyli)-1,3-oksatsolidiini-5-karboksylaattia, jonka pitoisuus on 98 % (4,52 mmol), ja 50 cm³ metanolia. Valkoiseen sekoitettavaan suspensioon lisätään nopeasti 7 cm³ trifluorietikkahappoa. Lämpötila nousee noin 35 °C:seen. Kun on jäähdytetty noin 5 °C:seen, lisätään 110 cm³ 6-%:ista (w/v) natriumvetykarbonaatin vesiliuosta. Liuoksen pH on 7. Kiteet erotetaan suodattamalla lasisintterillä ja ne pestään 4 kertaa 15 cm³:llä metanoli-vesiseosta (30 - 70 tilavuusina). Alennetussa paineessa 35 °C:ssa suoritettua kuivauksen jälkeen saadaan 3,676 g (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli)-(2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattia, jonka pitoisuus on 93,1 % ja joka sisältää noin 4,8 % vettä.

Saadun yhdisteen jauheen karakteristinen röntgensäteillä aikaansaatu diagrammi on esitetty kuviossa 1.

Puhtaan yhdisteen saanto on 89,3 % käytetystä esteristä.

Pidettäessä suhteellista kosteutta yli 20 % yhdiste stabiloituu vesipitoisuuteen, joka on noin 6 %. DPRX-diagrammi (jauheen diagrammi röntgensäteillä), joka on esitetty kuviossa 2, osoittaa, että näin saatu yhdiste on trihydraattina (teoreettinen arvo (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-

en-13 α -yyli) - (2R,3S) - 3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaatin trihydraatin vesipitoisuudelle on 5,95 %).

Jauheen röntgensädekäyrä tehdään käyttämällä Philips PW 1700[®] -laitetta, jossa on koboltista valmistettu antikatodiputki ($\lambda K_{\alpha 1} = 1,7889 \text{ \AA}$), pyyhkäisy suoritetaan 5° 2- θ :n alkupyyhkäisykulmassa, 40° 2- θ :n loppupyyhkäisykulmassa, 0,02° 2- θ :n askelin 1 sekunti askelta kohti käyttämällä piitablettia.

Esimerkki 2

10 Valolta suojattuun reaktioastiaan pannaan 3,006 grammaa (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1-hydroksi-7 β -trietyylisilyylioksi-9-okso-11-en-13 α -yyli) - (4S,5R) - 3-bentsoyyli-4-fenyyli-2-(4-metoksifenyyli) - 1,3-oksatsolidiini-5-karboksylaattia, jonka pitoisuus on 15 98 % (2,70 mmol), ja 30 cm³ metanolia. Valkoiseen sekoitettavaan suspensioon lisätään 6,3 cm³ 99-%:ista trifluori-etikkahappoa. Kun seos on jäädytetty 5 °C:seen, lisätään 7,5 cm³ tislattua vettä 15 minuutin aikana. Kiteet erotetaan suodattamalla lasisintterillä ja ne pestään 3 kertaa 20 5 cm³:llä metanoli-vesiseosta (80 - 20 tilavuuksina) 5 °C:n lämpötilassa. Kun seos on kuivattu alennetussa paineessa 35 °C:ssa, saadaan 1,989 g (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli) - (2R,3S) - 3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattia, jonka pitoisuus on 97,8 % ja joka sisältää noin 25 6,8 % vettä.

Saanto on 84,3 % käytetystä esteristä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli)-
5 (2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattitrihydraatin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli)-(2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaatti kiteytetään veden
10 ja 1 - 3 hiiliatomia käsittävän alifaattisen alkoholin seoksesta, saatu yhdiste kuivataan alennetussa paineessa, sitten sitä mahdollisesti pidetään olosuhteissa, joissa suhteellinen kosteus on yli 20 %.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
15 t u n n e t t u siitä, että vesi/alkoholipainosuhde on välillä 3/1 - 1/3.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkoholi on metanoli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
20 t u n n e t t u siitä, että kuivaus suoritetaan noin 40 °C:n lämpötilassa ja että yhdiste stabiloituu noin 6 %:ksi veden suhteen olosuhteissa, joissa suhteellinen kosteus on yli 20 %.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
25 t u n n e t t u siitä, että kiteytys suoritetaan askorbiinihapon läsnä ollessa.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään bakkatiini III:n esteröinnistä syntyvää esterää in situ, jonka hydroksifunktio -13-asemasta on suojattu suojatulla β -fenyyli-iso-seriini johdannaisella suojaavien ryhmien poistamisen jälkeen.
30

7. (4,10-diasetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1,7 β -dihydroksi-9-okso-11-en-13 α -yyli)-(2R,3S)-3-bentsoyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksipropionaattitrihydraatti.
35

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av (4,10-diacetoxi-2 α -bensoyloxi-5 β ,20-epoxi-1,7 β -dihydroxi-9-oxotax-11-en-13 α -yl)-(2R,3S)-3-bensoylamino-3-fenyl-2-hydroxipropionattrihydrat, kännetecknat av att (4,10-diacetoxi-2 α -bensoyloxi-5 β ,20-epoxi-1,7 β -dihydroxi-9-oxotax-11-en-13 α -yl)-(2R,3S)-3-bensoylamino-3-fenyl-2-hydroxipropionat kristalliseras ur en blandning av vatten och en alifatisk alkohol med 1 - 3 kolatomer, den erhållna föreningen torkas under reducerat tryck, denna hålls sedan eventuellt under betingelser, där den relativa fukthalten är över 20 %.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att vatten/alkoholviktförhållandet är mellan 3/1 - 1/3.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, kännetecknat av att alkoholen är metanol.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att torkningen utförs vid en temperatur av ca 40 °C och att föreningen stabiliseras till ca 6 % beträffande vatten under betingelser, där den relativa fukthalten är över 20 %.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att kristalliseringen utförs i närvaro av askorbinsyra.

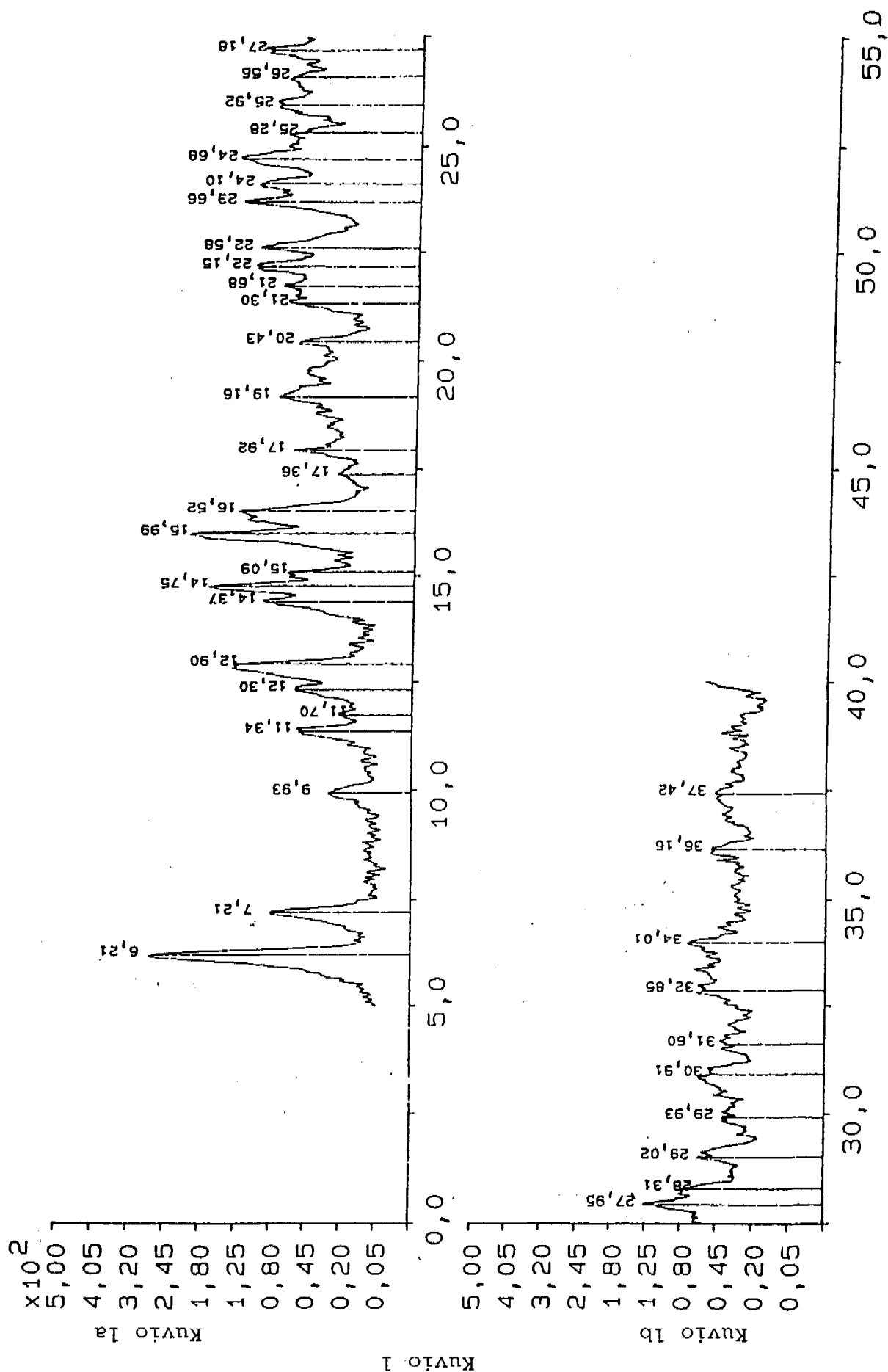
6. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att man använder den från esterifiering av backatin III bildade estern in situ, där hydroxifunktionen i 13-ställning är skyddad med ett skyddat β -fenylisoserinderivat efter avlägsnande av skyddsgrupperna.

7. (4,10-diacetoxi-2 α -bensoyloxi-5 β ,20-epoxi-1,7 β -dihydroxi-9-oxotax-11-en-13 α -yl)-(2R,3S)-3-bensoylamino-3-fenyl-2-hydroxipropionattrihydrat

03.08.08 07:103

1/2

119245



Kuvio 2

