



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87115

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 305/00

A61K 31/335

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АЦЕТОНОВИЙ СОЛЬВАТ ДИМЕТОКСИДОЦЕТАКСЕЛУ І СПОСІБ ЙОГО ОТРИМАННЯ

1

(21) a200604360  
(22) 16.09.2004  
(24) 25.06.2009  
(86) PCT/FR2004/002344, 16.09.2004  
(31) 0311016  
(32) 19.09.2003  
(33) FR  
(46) 25.06.2009, Бюл.№ 12, 2009 р.  
(72) ДІД'Є ЕРІК, FR, ПЕРРЕН МАРК-АНТУАН, FR  
(73) АВЕНТІС ФАРМА С.А., FR  
(56) WO 97/32869 A, 12.09.1997  
EP 0982027 A, 01.03.2000  
WO 96/30355 A, 03.10.1996  
(57) 1. Ацетоновий сольват 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлоксі-5 $\beta$ , 20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ , 10 $\beta$ -диметоксі-9-оксотакс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату.  
2. Ацетоновий сольват 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлоксі-5 $\beta$ , 20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ , 10 $\beta$ -диметоксі-9-оксотакс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату, що містить від 5 до 7 мас. % ацетону.  
3. Спосіб отримання ацетонового сольвату 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлоксі-5 $\beta$ , 20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ , 10 $\beta$ -диметоксі-9-оксотакс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату, який відрізняється тим, що проводять кристалізацію 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлоксі-5 $\beta$ , 20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ , 10 $\beta$ -диметоксі-9-оксотакс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату в суміші води і ацетону, що в розчин як затравку вводять суспензію вказаного продукту в суміші ацетон/вода, потім обробляють

2

водою і сушать отриманий продукт при зниженому тиску.

4. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що використовують затравку в концентрації 60-80 г на літр суміші, в якій об'ємне співвідношення ацетон/вода складає від 65/35 до 75/25.

5. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що використовують затравку, в якій об'ємне співвідношення ацетон/вода становить приблизно 68/32.

6. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що після осадження об'ємне співвідношення ацетон/вода в суміші складає від 70/30 мінімально до 30/70 максимумально.

7. Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що після осадження об'ємне співвідношення ацетон/вода в суміші становить приблизно 45/55.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 3-7, який відрізняється тим, що процес кристалізації проводять при 20 $\pm$ 5°C.

9. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що сушіння проводять при температурі від 30 до 60°C і більш переважно приблизно 40°C при зниженому тиску близько 0,7кПа.

10. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що його здійснюють безпосередньо, виходячи з ацетонового розчину 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлоксі-5 $\beta$ , 20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ , 10 $\beta$ -диметоксі-9-оксотакс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату, отриманого шляхом видалення захисної групи в кислому середовищі зі складного ефіру 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлоксі-5 $\beta$ , 20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ , 10 $\beta$ -диметоксі-9-оксотакс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,4S,5R)-3-третбутоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-фенілоксазолідин-5-карбоксилату.

Даний винахід відноситься до ацетонового сольвату диметоксицетаксалу або 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлоксі-5 $\beta$ , 20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ , 10 $\beta$ -диметоксі-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-

третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату і способу його отримання.

4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлоксі-5 $\beta$ , 20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ , 10 $\beta$ -диметоксі-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -

(19) UA (11) 87115 (13) C2

іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат володіє чудовими протираковими і протилейкозними властивостями.

4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат отримують способом, який, зокрема, описаний в міжнародній заявці РСТ WO96/30355 або в міжнародній заявці РСТ WO 99/25704, відповідно до описаного в цих заявках способу продукт не кристалізували і не охарактеризовували.

Було виявлено, що ацетоновий сольват 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат чудово характеризується з хімічної точки зору.

Згідно з винаходом ацетоновий сольват 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату можна отримати шляхом кристалізації 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату в суміші води і ацетону з подальшим сушінням при зниженому тиску виділеного продукту.

Для здійснення способу за винаходом може бути найбільш переважно розчинити 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат в ацетоні, обробити розчин водою, вмістити в розчин як затравку суспензію вказаного продукту в суміші ацетон/вода, потім повторно обробити водою, відділити отримані кристали, висушити їх при зниженому тиску.

Звичайно 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат розчиняють в ацетоні. Переважно кількість ацетону складає від 5 до 20 об'ємних частин (мл) по відношенню до маси (в грамах) використовуваного 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату (оптимально 10).

Переважаю використовують затравку в концентрації 60-80г (оптимально 68г) на літр суміші, в якій об'ємне співвідношення ацетон/вода складає від 65/35 до 75/25 і переважно приблизно 68/32. По закінченні осадження об'ємне співвідношення ацетон/вода в суміші складає від 70/30 мінімально до 30/70 максимально (оптимально 45/55). Процес кристалізації загалом протікає при 20+5°C (оптимально 20°C) відповідно до найбільш переважного варіанту здійснення винаходу.

Кристалізований ацетоновий сольват 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-

фенілпропіонату відділяють, переважно фільтруванням або центрифугуванням. Сушать при зниженому тиску звичайно від 0,5 до 30кПа, переважно приблизно 0,7кПа при температурі від 30 до 60°C, переважно приблизно 40°C.

Досліджували сушіння продукту. Так, зразки ацетонового сольвата 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату, довільно оброблені при температурі вище 70°C (від 70 до 100°C), показують, що з підвищенням температури вміст ацетону знижується. Таким чином переважна температура сушіння складає від 30 до 60°C і ще більш переважно приблизно 40°C.

Середня величина вмісту ацетону становить 7%, що наближається до стехіометрії ацетону, яка становить 6,5% для сольвату з молекулою ацетону.

Більш детально даний винахід описаний за допомогою наступних прикладів, які не обмежують винахід.

#### Приклад 1

У приблизно 92мас.%-ий розчин 207г 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -ілу в приблизно 2л ацетону вводять при кімнатній температурі 20+5°C 940мл очищеної води, потім суспензію 2г 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату, виділеного з ацетону/води, вводять як затравку в суміш 20мл води і 20мл ацетону. Перемішують протягом приблизно 10-22 годин і протягом 4-5 годин вводять 1,5 літри очищеної води. Перемішують протягом 60-90 хвилин, потім суспензію фільтрують при зниженому тиску. Осад на фільтрі промивають розчином, приготованим з 450мл ацетону і 550мл очищеної води, потім сушать в сушильній камері при 55°C при зниженому тиску (0,7кПа) протягом 4 годин. Отримують 197г 4-ацетокси-2 $\alpha$ -бензоїлокси-5 $\beta$ ,20-епокси-1-гідрокси-7 $\beta$ ,10 $\beta$ -диметокси-9-оксо-такс-11-ен-13 $\alpha$ -іл-(2R,3S)-3-третбутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату, причому ацетон містить 0,1% води і 7,2% ацетону (теоретично 6,5% для стехіометричного сольвату).

#### Дослідження сушіння.

Продукт повторно вміщують в сушильну камеру і послідовно сушать: 18 годин при 60°C і зниженому тиску 0,7кПа, 3 години при 60°C і відносній вологості близько 80% (знижений тиск 160мм рт.ст.), 18 годин при 70°C і відносній вологості 80% (знижений тиск 200мм рт.ст.). На цій стадії вміст води становить 0,2%, і вміст ацетону становить 4,7% (194г). На цій же стадії 1 аліквотну частину, що дорівнює 1г, сушать при зниженому тиску 5мм рт.ст. послідовно протягом 18 годин при 80°C (залишковий вміст ацетону становить 0,5%), потім 21 годину при 100°C (залишковий вміст ацетону становить 0,02%). Те, що залишилося сушать при 80°C при зниженому тиску 5мм рт.ст. послідовно

протягом 31 години (ацетон 1,7%, вода 0,3%, титр 96,5%, чистота більше 99%).

Робочі умови побудови діаграми (фігура 1):

Аналізи проводили з допомогою дифрактометра Bruker D5000, забезпеченого температурною камерою Anton-Paar ТТК. Відображаюча установка має фокусуючу геометрію типу Bragg-Brentano ( $\theta$ - $\theta$ ). Порошок вміщують на порожнистий алюмінієвий держак зразка. Кобальтова антикатодна трубка (40kV/30mA) забезпечує падаюче випромінювання, що фільтрується залізом. Подається два види випромінювання:  $\text{CoK}\alpha_1$  ( $\lambda=1,7890\text{\AA}$ ) і  $\text{CoK}\alpha_2$  ( $\lambda=1,7929\text{\AA}$ ). Фільтрування через залізо не повністю усуває випромінювання  $\text{K}\beta$  (для кобальту  $\lambda=1,6208\text{\AA}$ ), яке бере участь в падаючому випромінюванні на рівні 1% (конструктивна дана величина) інтенсивності дуплету  $\text{K}\alpha$ .

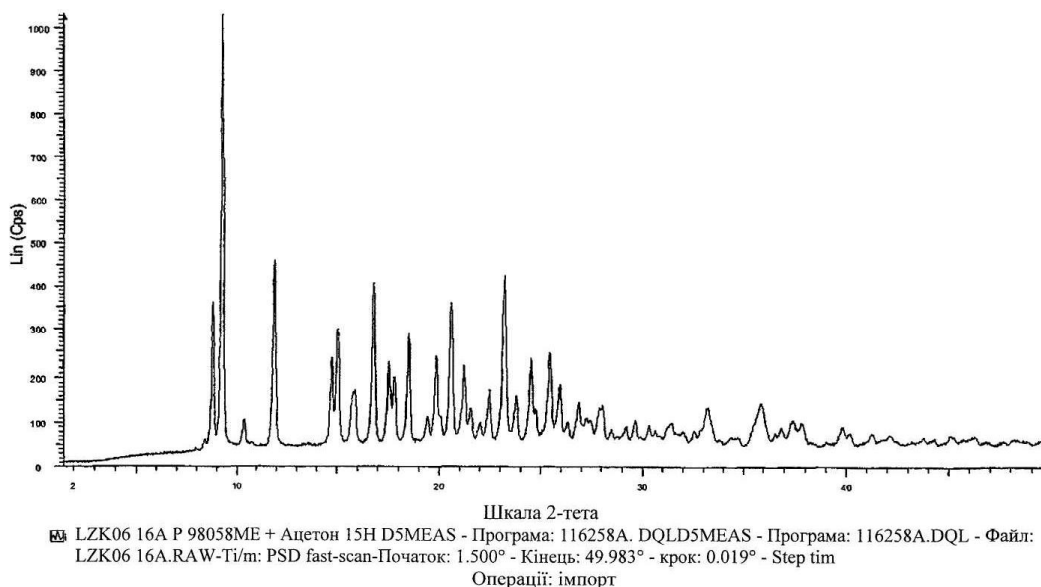
Щілини Sollel поліпшують паралельність променя. Передні змінні щілини забезпечують постійне опромінення поверхні зразка. Коліматор 1мм обмежує дифузію між трубкою і вимірювальною камерою. Використовують багатоканальний лінійний детектор Braun 50M. Він має щілину детекції з

шириною  $10^\circ$  кута  $2\theta$ . Використовують наступні умови реєстрації діаграм: розгортка від  $1,5$  до  $50$  градусів  $2\theta$ , час підрахунку становить 30 секунд на градус  $2\theta$  в умовах температури, тиску і відносної вологості навколишнього середовища.

На Фіг.1 зображена діаграма DRXP форми ацетонного сольвату (форма А) продукту з прикладу 1.

Спектр ЯМР продукту з прикладу 1.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  в ppm): 1,20(c:3H); 1,22(c:3H); 1,37(c:9H); 1,67(c:1H); 1,72(c:3H); 1,80(мт:1H); 1,88(c:3H); 2,17(c:6H); від 2,20 до 2,40(мт:2H); 2,36(c:3H); 2,70(мт:1H); 3,30(c:3H); 3,46(c:3H); 3,47(мт:1H); 3,82(д,  $J=7,5\text{Hz}$ :1H); 3,86(д,  $J=11$  і  $6,5\text{ Hz}$ :1H); 4,17(д,  $J=8,5\text{Hz}$ :1H); 4,30 (д,  $J=8,5\text{Hz}$ :1H); 4,63(мт:1H); 4,80(c:1H); 4,97 (д уш,  $J=10\text{Hz}$ :1H); 5,27(д уш,  $J=10\text{Hz}$ :1H); 5,44(д,  $J=10\text{Hz}$ :1H); 5,64(д,  $J=7,5\text{Hz}$ :1H); 6,21(т,  $J=9\text{Hz}$ :1H); від 7,25 до 7,45(мт:5H); 7,49(т,  $J=7,5\text{Hz}$ :2H); 7,60 (д уш,  $J=7,5\text{Hz}$ :1H); 8,09 (д,  $J=7,5\text{Hz}$ :2H).



Фіг. 1