



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105896** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)
C07D 305/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2010 10129	(72) Винахідник(и): Бійо Паскаль (FR), Дюфрень Марієлль (FR), Ельмале Ажи (FR), Гільяні Александр (FR), Манжен Фабріс (FR), Рорте Патрісія (FR), Заске Ліонель (FR)
(22) Дата подання заявки: 15.01.2009	(73) Власник(и): АВЕНТИС ФАРМА С.А., 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.07.2014	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 0800243	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 9630355 A, 03.10.1996 WO 2005028462 A, 31.03.2005 Caira M. R. Crystalline Polymorphism of Organic Compounds // Topics in Current Chemistry. - 1998. - Vol. 198. - P. 163-208
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 17.01.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: FR	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.09.2010, Бюл.№ 18	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2014, Бюл.№ 13	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/FR2009/000042, 15.01.2009	

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА ДИМЕТОКСИДОЦЕТАКСЕЛУ І СПОСОБИ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

(57) Реферат:

Безводна форма D диметоксидоцетакселу, тобто (2R,3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату 4-ацетокси-2α-бензоїлоксі-5β,20-епокси-1-β-гідрокси-7β,10β-диметоксі-9-оксо-такс-11-ен-13α-ілу і способи її одержання.

UA 105896 C2

Даний винахід стосується кристалічних форм диметоксицетакселу або (2R, 3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат 4-α-ацетокси-2α-бензоїлокси-5β,20-епокси-1-β-гідрокси-7β,10β-диметокси-9-оксотакс-11-ен-13α-ілу і способів їх одержання.

(2R, 3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат 4-α-ацетокси-2α-бензоїлокси-5β,20-епокси-1-β-гідрокси-7β,10β-диметокси-9-оксотакс-11-ен-13α-ілу виявляє помітні протиракові і протилейкозні властивості.

(2R, 3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат 4-α-ацетокси-2α-бензоїлокси-5β,20-епокси-1-β-гідрокси-7β,10β-диметокси-9-оксотакс-11-ен-13α-ілу одержують за способом, який описаний більш конкретно в міжнародній заявці РСТ WO 96/30355 або в міжнародній заявці РСТ WO 99/25704. У відповідності зі способом, описаним в цих заявках, продукт не є кристалічним і не охарактеризований.

Було виявлено, що ацетоновий сольват (2R, 3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат 4-α-ацетокси-2α-бензоїлокси-5β,20-епокси-1-β-гідрокси-7β,10β-диметокси-9-оксотакс-11-ен-13α-ілу (званий формою А) був відмінно визначений і охарактеризований в патенті, опублікованому під номером WO 2005/028462.

Даний винахід стосується нових кристалічних форм, за винятком ацетонату, єдиної відомої кристалічної форми на сьогоднішній день.

Відповідно до даного винаходу, деякі безводні форми, деякі етанольні сольвати або гетеросольвати і гідратовані форми відмінно охарактеризовані з точки зору їх фізичної і хімічної структур.

Відповідно до винаходу, серед безводних форм (2R, 3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат 4-α-ацетокси-2α-бензоїлокси-5β,20-епокси-1-β-гідрокси-7β,10β-диметокси-9-оксотакс-11-ен-13α-ілу були ідентифіковані п'ять різних форм, серед етанольних сольватів або гетеросольватів (2R, 3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат 4-α-ацетокси-2α-бензоїлокси-5β,20-епокси-1-β-гідрокси-7β,10β-диметокси-9-оксотакс-11-ен-13α-ілу були ідентифіковані чотири різні форми, (2R, 3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат 4-α-ацетокси-2α-бензоїлокси-5β,20-епокси-1-β-гідрокси-7β,10β-диметокси-9-оксотакс-11-ен-13α-ілу були ідентифіковані дві різні форми.

Були одержані п'ять ідентифікованих безводних форм у відповідності з наступними способами:

- Безводна форма В за способом, який полягає в нагріванні до 100-110 °С у вакуумі або при продуванні азотом ацетонової форми або форми А, одержаної відповідно до патенту, згаданого вище. Переважно, щоб ця обробка проводилася протягом щонайменше 9 годин до охолодження до кімнатної температури, щоб не викликати хімічне розкладання. По даним ДСК, її точка плавлення становить близько 150 °С. У порошковій рентгенограмі безводної форми присутні характеристичні лінії 7,3, 8,1, 9,8, 10,4, 11,1, 12,7, 13,1, 14,3, 15,4 і 15,9±0,2 градуси кута 2-Тета.

- Безводна форма С одержана дозріванням ацетонового сольвату форми А або безводної форми В у воді з подальшим сушінням до приблизно 50 °С і утриманням при відносній вологості від 0 до 5 % при кімнатній температурі. По даним ДСК, її точка плавлення становить близько 146 °С. У порошковій рентгенограмі безводної форми С присутні характеристичні лінії 4,3, 6,8, 7,4, 8,7, 10,1, 11,1, 11,9, 12,3, 12,6 і 13,1±0,2 градуси кута 2-Тета. Серед різних безводних форм вона є найменше стабільною з всіх форм даного винаходу. Вона перетворюється в гідратовану форму при відносній вологості більше 5 %.

- Безводна форма D одержана відповідно до першого способу, кристалізації форми А в маслі (зокрема, Migliol) з подальшим промиванням алканом, наприклад, гептаном; другий спосіб одержання полягає в кристалізації (2R, 3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат 4-α-ацетокси-2α-бензоїлокси-5β,20-епокси-1-β-гідрокси-7β,10β-диметокси-9-оксотакс-11-ен-13α-ілу протягом 48 годин розчину в суміші полісорбату 80, рН 3,5, етанолу і води (переважно, суміш 25/25/50). По даним ДСК, її точка плавлення становить близько 175 °С (дивитися фіг. 1) і виявляється найбільшою серед всіх виділених безводних форм. У порошковій рентгенограмі безводної форми D (дивитися фіг. 2) присутні характеристичні лінії 3,9, 7,7, 7,8, 7,9, 8,6, 9,7, 10,6, 10,8, 11,1 і 12,3±0,2 градуси кута 2-Тета. У спектрі ІЧ-Фур'є безводної форми D присутні характеристичні смуги, розташовані при 979, 1072, 1096, 1249, 1488, 1716, 1747, 3436±1 см⁻¹ (дивіться фіг. 3). Серед всіх описаних форм даного винаходу ця безводна форма є найбільш стабільною.

- Безводна форма Е одержана дозріванням ацетонатної форми або форми А в етанолі таким чином, щоб в проміжку утворилася етанольна форма, яка потім десольватується продуванням азоту або нагріванням протягом 2 годин розчину при 100 °С. По даним ДСК, її точка плавлення становить близько 157 °С. У порошковій рентгенограмі безводної форми Е

присутні характеристичні лінії 7,1, 8,1, 8,9, 10,2, 10,8, 12,5, 12,7, 13,2, 13,4 і $13,9 \pm 0,2$ градуси кута 2-Тета.

5 - Безводна форма F одержана десольватацією етанольно-водного гетеросольвату при 120°C в атмосфері азоту протягом 24 годин, потім утриманням в сухому середовищі при відносній вологості від 0 % при кімнатній температурі. По даним ДСК, її точка плавлення становить близько 148°C . У порошковій рентгенограмі безводної форми F присутні характеристичні лінії 4,4, 7,2, 8,2, 8,8, 9,6, 10,2, 10,9, 11,2, 12,1 і $12,3 \pm 0,2$ градуси кута 2-Тета.

Були ідентифіковані чотири кристалічні форми в формі сольвату або гетеросольвату з етанолом:

10 - Етанольна форма B одержана при кімнатній температурі утриманням безводної форми B в насиченій парами етанолу атмосфері. У порошковій рентгенограмі етанольної форми B присутні характеристичні лінії 7,3, 7,8, 8,8, 10,2, 12,6, 12,9, 13,4, 14,2, 14,7 і $15,1 \pm 0,2$ градуси кута 2-Тета.

15 - Етанольна форма D одержана при кімнатній температурі утриманням безводної форми D в насиченій парами етанолу атмосфері. У порошковій рентгенограмі етанольної форми D (дивіться фіг. 4) присутні характеристичні лінії 3,8, 7,5, 7,7, 8,4, 9,4, 10,3, 10,5, 11,1, 11,5 і $11,9 \pm 0,2$ градуси кута 2-Тета.

20 - Етанольна форма E одержана при кімнатній температурі визріванням ацетонатної безводної форми A в етанолі. У порошковій рентгенограмі етанольної форми E (дивіться фіг. 5) присутні характеристичні лінії 7,1, 8,1, 8,8, 10,2, 10,7, 12,5, 13,2, 13,4, 13,9 і $14,2 \pm 0,2$ градуси кута 2-Тета.

25 - Етанольно-водна гетеросольватна форма F одержана утриманням форми B в мінімальній кількості етанолу із зворотним холодильником, повільним охолодженням і виділенням при кімнатних температурі і відносній вологості. У порошковій рентгенограмі етанольно-водної гетеросольватної форми F присутні характеристичні лінії 4,4, 7,2, 8,2, 8,3, 8,8, 9,6, 10,3, 10,9, 11,2 і $12,2 \pm 0,2$ градуси кута 2-Тета.

Були ідентифіковані дві кристалічні форми в формі гідрату:

30 - Гідратовані форми C одержані при кімнатній температурі утриманням безводної форми C в атмосфері з щонайменше 10 % відносної вологості. У порошковій рентгенограмі моногідратної форми C присутні характеристичні лінії 4,3, 6,8, 7,4, 8,6, 10,1, 11,1, 11,9, 12,2, 12,6 і $13,3 \pm 0,2$ градуси кута 2-Тета.

35 - Дигідратована форма C одержана при кімнатній температурі утриманням безводної форми C в атмосфері з щонайменше 60 % відносної вологості. У порошковій рентгенограмі дигідратованої форми C присутні характеристичні лінії 4,2, 6,9, 7,5, 8,4, 9,9, 10,9, 11,7, 12,3, 12,6 і $13,2 \pm 0,2$ градуси кута 2-Тета.

Інші сольвати, не етанольні, форми B одержані також, зокрема, з наступними розчинниками: дихлорметан, діізопропіловий ефір, н-пропанол, ізопропанол, толуол, метилізобутилкетон, тетрагідрофуран, диметилформамід, етилацетат.

40 Даний винахід буде більш повно описаний наступними прикладами, які не повинні розглядатися як обмеження винаходу.

Експериментальні умови аналізу:

Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК):

45 Вимірювання проводилися на термічному аналізаторі DSC2010 T.A. Instruments. Зразок нагрівали по програмі температури від 25°C до 225°C з швидкістю нагрівання $5^\circ\text{C}/\text{хв}$. Продукт вміщували в заправлену алюмінієву капсулу, і кількість продукту, що аналізується, становила від 2 до 5 мг. Використовували обдування азотом камери пічки з постійною швидкістю 55 мл/хв.

Порошкова рентгенографія (ПР):

50 Аналізи проводили на дифрактометрі Panalytical X'Pert Pro, що представляє схему на відображення з фокусуючою геометрією типу Бреґґа-Брентано (θ - 2θ). Продукт, що аналізується, розміщували на тонкому шарі кремнієвого монокристалу. Трубка з мідним антикатодом (45 кВ/40 мА) випромінювала падаюче $\text{CuK}\alpha_1$ випромінювання ($\lambda = 1,5406\text{\AA}$). Пучок колімували за допомогою щілин Соллера, які поліпшують паралельність, і щілин змінної величини, які обмежують дифузію. Пристрій доповнював детектор X'Celerator. Використовували наступні установки реєстрації спектрів: розгортка від 2 до 30 градусів кута 2θ , час рахунку від 100 до 500 секунд на крок з кроком $0,017^\circ$.

Інфрачервона спектроскопія з Фур'є-перетворенням (ІЧ-Фур'є):

60 Тверді лусочки аналізували за допомогою спектрометра Nicolet типу Nexus. Аналіз здійснювали в режимі порушеного повного відображення (ATR) за допомогою приставки Smart Orbit виробництва Thermo (приставка ПОО моновідбиття від кристала алмаза). Спектральний діапазон становив від 4000 до 400 см^{-1} з розділенням см^{-1} 2 см^{-1} і числом накопичення сканів 20.

Приклад 1

Проводили дві спроби розчинити приблизно 550 мг (2R, 3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат 4- α -ацетокси-2 α -бензоїлоксі-5 β ,20-епокси-1- β -гідрокси-7 β ,10 β -диметоксі-9-оксотакс-11-ен-13 α -ілу в 14 г Miglyol 812 Neutraloil Sasol. Перемішували на магнітній мішалці при 500 обертах в хвилину протягом 24 годин при кімнатній температурі.

Через тиждень зразки відфільтровувати у вакуумі і промивали гептаном. Кожний зразок аналізували методом порошкової рентгенографії для підтвердження одержаної форми. Після фільтрації одержували від 300 до 350 мг безводної форми D.

Приклад 2

Розчиняли приблизно 3 г (2R, 3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонат 4- α -ацетокси-2 α -бензоїлоксі-5 β ,20-епокси-1- β -гідрокси-7 β ,10 β -диметоксі-9-оксотакс-11-ен-13 α -ілу в суміші 50 мл етанолу і 50 мл Polysorbat 80 (pH 3,5). До попередньої суміші додавали 100 мл води, і одержану суміш гомогенізували. Через 48 годин зберігання при кімнатній температурі, з'явилися кристали безводної форми D. Кількість виділеного фільтрацією кристалічного продукту становило приблизно 2,45 г.

Порівняльне вивчення стабільності проводилося між формою A, сольватом з ацетоном, і безводною формою D. Порівняння дифрактограм порошкової рентгенографії, здійснене для форм A і D відразу після одержання і після витримування протягом місяця при 40 °C, привело до наступних результатів:

Форма A: часткова десольватація, що приводить до одержання суміші форми A, сольвату ацетону, і безводної B.

Форма D: після витримування протягом місяця при 40 °C, ніякої зміни виявлено не було.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

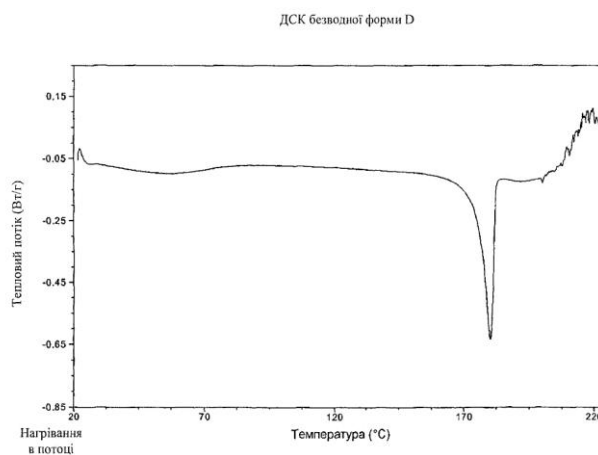
1. Безводна форма D (2R,3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату 4 α -ацетокси-2 α -бензоїлоксі-5 β ,20-епокси-1 β -гідрокси-7 β ,10 β -диметоксі-9-оксо-такс-11-ен-13 α -ілу, яка **відрізняється** тим, що в порошковій рентгенограмі присутні характеристичні лінії 3,9, 7,7, 7,8, 7,9, 8,6, 9,7, 10,6, 10,8, 11,1 і 12,3 \pm 0,2 градуса кута 2-Тета.

2. Спосіб одержання безводної форми D за п. 1 визріванням при кімнатній температурі форми A, сольвату з ацетоном, в етанолі і сушінням в азоті або у вакуумі.

3. Спосіб одержання безводної форми D за п. 1 кристалізацією при кімнатній температурі форми A, сольвату з ацетоном, в маслі з подальшим промиванням алканом.

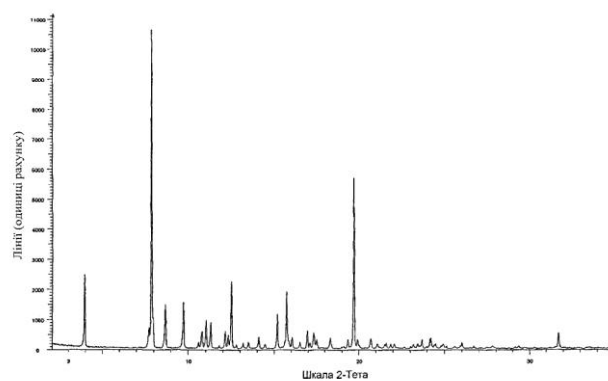
4. Спосіб одержання безводної форми D за п. 1 кристалізацією протягом 48 годин при кімнатній температурі розчину (2R,3S)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-гідрокси-3-фенілпропіонату 4 α -ацетокси-2 α -бензоїлоксі-5 β ,20-епокси-1 β -гідрокси-7 β ,10 β -диметоксі-9-оксо-такс-11-ен-13 α -ілу в суміші полісорбату 80 (pH 3,5), етанолу і води.

5. Спосіб за п. 4, де співвідношення в суміші полісорбату 80 (pH 3,5), етанолу і води становить 25:25:50.



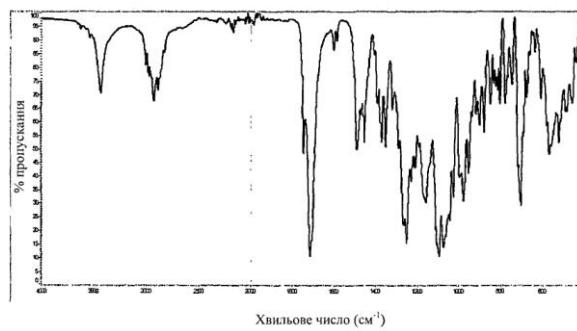
Фіг. 1

Порошкова рентгенограма безводної форми D



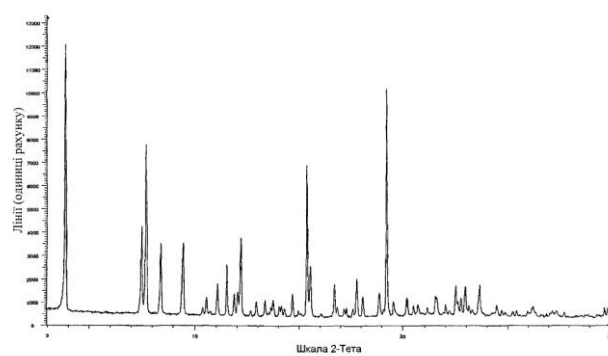
Фіг. 2

Спектр ІЧ-Фур'є безводної форми D

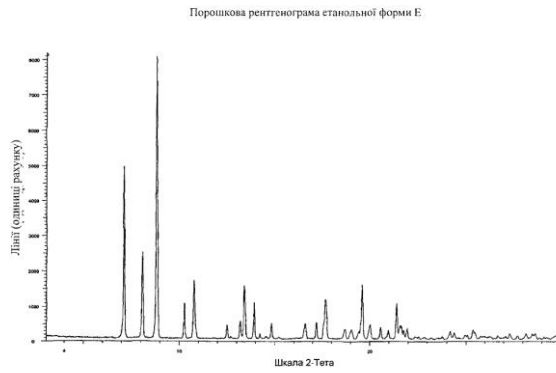


Фіг. 3

Порошкова рентгенограма етанольної форми D



Фіг. 4



Фіг. 5

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601