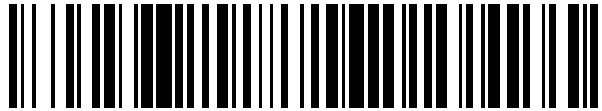


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 149**

51 Int. Cl.:

C07D 305/14 (2006.01)

A61K 31/335 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2004 E 04787385 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 1667986**

54 Título: **Solvato acetónico de dimetoxi docetaxel y su procedimiento de preparación**

30 Prioridad:

19.09.2003 FR 0311016

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.05.2013

73 Titular/es:

**AVENTIS PHARMA S.A. (100.0%)
20, AVENUE RAYMOND ARON
92160 ANTONY, FR**

72 Inventor/es:

**DIDIER, ERIC y
PERRIN, MARC-ANTOINE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 403 149 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Solvato acetónico de dimetoxi docetaxel y su procedimiento de preparación.

- 5 La presente invención se refiere al solvato acetónico de dimetoxi-docetaxel o (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, y a su procedimiento de preparación.
- El documento WO9732869 describe el compuesto (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 α -metoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo. Este último es un estereoisómero del (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -metoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo.
- 10 El documento EP0982027 describe la utilización del compuesto (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo para el tratamiento de la proliferación anormal de células en el cerebro.
- El (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo presenta propiedades anticancerosas y antileucémicas notables.
- 15 El (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo se prepara según el procedimiento que se describe más particularmente en la solicitud internacional PCT WO 96/30355 o la solicitud internacional PCT WO 99/25704, según el procedimiento descrito en estas solicitudes el producto no está cristalizado y no está caracterizado.
- 20 Se ha encontrado que el solvato acetónico del (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo está perfectamente caracterizado desde un punto de vista químico.
- Según la invención, el solvato acetónico del (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo puede obtenerse por cristalización del (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo en una mezcla de agua y de acetona seguido de secado a presión reducida del producto aislado.
- 25 Para la realización del procedimiento según la invención, puede ser particularmente ventajoso
- poner en disolución el (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo en acetona.
- 30
- tratar la disolución con agua,
 - sembrar la disolución con una suspensión de dicho producto en una mezcla acetona/agua, después tratar de nuevo con agua,
 - separar los cristales obtenidos, después
 - secarlos a presión reducida.
- 35 Generalmente, el (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo se disuelve en acetona. De preferencia, la cantidad de acetona está comprendida entre 5 y 20 partes en volumen (ml) con relación al peso (en gramos) de (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo utilizado (idealmente 10).
- 40 La siembra preferida se hace a una concentración de 60 a 80 g (idealmente 68 g) por litro de mezcla que contiene una relación en volumen acetona/agua comprendida entre 65/35 y 75/25 y preferentemente de alrededor de 68/32. La mezcla en volumen acetona/agua final de precipitación está comprendida entre 70/30 mínimo y 30/70 máximo (idealmente 45/55). El conjunto del proceso de cristalización se muestra según una mejor manera de realizar la invención a 20 \pm 5°C (idealmente 20°C).
- 45 El solvato acetónico de (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, que cristaliza se separa, de preferencia por filtración o centrifugado. El secado se efectúa a presión reducida, comprendida generalmente entre 0,5 y 30 kPa, de preferencia próxima a 0,7 kPa a una temperatura comprendida entre 30 y 60°C, de preferencia próxima a 40°C.
- 50 Se ha estudiado el secado del producto. Así, las muestras de solvato acetónico de (2R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-

5 oxo-tax-11-en-13 α -ilo voluntariamente tratadas a una temperatura por encima de 70°C (70 a 100°C) muestran una pérdida creciente del contenido de acetona con el aumento de la temperatura. Para el secado así, una temperatura preferida está comprendida entre 30 y 60°C e incluso más preferentemente es próxima a 40°C. Un valor medio del contenido en acetona es 7%, lo que representa aproximadamente la estequiometría de acetona que es 6,5% para un solvato con una molécula de acetona.

La presente invención se describirá de manera más completa por medio de los ejemplos siguientes, que no deben considerarse como limitativos de la invención.

Ejemplo 1

10 A una disolución de 207 g de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, a aproximadamente 92 % en peso en alrededor 2 litros de acetona, se añaden a 20 \pm 5°C temperatura ambiente, 940 ml de agua purificada, después se siembra con una suspensión de 2 g de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β , 10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo aislado en acetona/agua en una
15 mezcla de 20 ml de agua y 20 ml de acetona. Se deja agitar aproximadamente 10 a 22 horas y se añaden en 4 a 5 horas 1,5 litros de agua purificada. Se deja agitar 60 a 90 minutos y la suspensión se filtra bajo presión reducida. La torta se lava sobre el filtro con una disolución preparada a partir de 450 ml de acetona y 550 ml de agua purificada y se seca en estufa a 55°C bajo presión reducida (0,7 kPa) durante 4 horas. Se obtienen 197 g de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo, acetona que contiene 0,1 % de agua y 7,2 % de acetona (teoría de 6,5 % para un solvato estequiométrico).
20

Estudio de secado

El producto es de nuevo puesto en estufa y secado sucesivamente, 18 horas a 60°C a presión reducida de 0,7 kPa, 3 horas a 60°C con una humedad relativa de alrededor de 80 % (presión reducida de 160 mmHg), 18 horas a 70°C con una humedad relativa de alrededor de 80 % (presión reducida de 200 mmHg). En este estado, el contenido de
25 agua es de 0,2 % y el contenido de acetona de 4,7 % (194 g). En este mismo estado, se seca 1 alícuota de 1 g del lote a presión reducida de 5 mmHg sucesivamente 18 horas a 80°C (contenido residual de acetona de 0,5 %) a continuación 21 horas a 100°C (contenido residual de acetona de 0,02 %). El resto se seca a 80°C a presión reducida de 5 mmHg durante 31 horas (acetona 1,7 %, agua 0,3 %, título sobre tal de 96,5 %, pureza superior a 99 %).

30 Condiciones de operación utilizadas para la adquisición del diagrama (figura 1) :

Los análisis se efectúan sobre el difractorómetro Bruker D5000 equipado con una cámara de temperatura Anton-Paar TTK. El montaje en reflexión es con geometría focalizante de tipo Bragg-Brentano (θ - θ). El polvo se deposita sobre un porta-muestras hueco de aluminio. Un tubo anticátodo de cobalto (40kV/30mA) provisto de una radiación incidente filtrada por hierro. Se emiten dos radiaciones : Co K α_1 , (λ = 1,7890 Å) y Co K α_2 (λ = 1,7929 Å). El filtrado
35 por el hierro no elimina totalmente la radiación K β (λ = 1,6208 Å para el cobalto) que participa otra vez en la radiación incidente a un nivel de 1% (dato constructor) de la intensidad del doblete K α .

Las ranuras de Soller mejoran el paralelismo de los haces. Las ranuras variables permiten conservar una superficie de iluminación constante de la muestra. Un colimador de 1 mm limita la difusión entre el tubo y la cámara de medida. Se utiliza un detector lineal Braun 50 M multicanal. Presenta una ventana de detección de una longitud de 10° en ángulo 2 θ . Las condiciones de registro de los diagramas son las siguientes: barrido de 1,5 a 50 grados en 2 θ , tiempo de conteo de 30 segundos por grado en 2 θ , en las condiciones ambiente de temperatura, presión y humedad relativa.
40

La figura 1 representa el diagrama DRXP de referencia de la forma solvato en acetona (forma A) del producto del ejemplo 1.

45 Espectro RMN del producto del ejemplo 1

Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$, δ en ppm): 1,20 (s: 3H); 1,22 (s: 3H); 1,37 (s: 9H); 1,67 (s: 1H); 1,72 (s: 3H); 1,80 (mt: 1H); 1,88 (s: 3H); 2,17 (s: 6H); de 2,20 a 2,40 (mt: 2H); 2,36 (s: 3H); 2,70 (mt: 1H); 3,30 (s: 3H); 3,46 (s: 3H); 3,47 (mt: 1H); 3,82 (d, J = 7,5 Hz: 1H); 3,86 (dd, J = 11 y 6,5 Hz: 1H); 4,17 (d, J = 8,5 Hz: 1H); 4,30 (d, J = 8,5 Hz: 1H); 4,63 (mt: 1H); 4,80 (s: 1H); 4,97 (d ancho, J = 10 Hz: 1H); 5,27 (d ancho, J = 10 Hz: 1H); 5,44 (d, J = 10 Hz: 1H); 5,64 (d, J = 7,5 Hz: 1H); 6,21 (t, J = 9 Hz: 1H); de 7,25 a 7,45 (mt: 5H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz: 2H); 7,60 (t ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 8,09 (d, J = 7,5 Hz: 2H).
50

REIVINDICACIONES

1. Solvato acetónico de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -metoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo.
- 5 2. Solvato acetónico de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo que contiene entre 5 y 7% en peso de acetona.
- 10 3. Procedimiento de preparación del solvato acetónico de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo caracterizado por que se cristaliza el (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo en una mezcla de agua y de acetona, por que se siembra la disolución con una suspensión de dicho producto en una mezcla acetona/agua, después a continuación se trata con agua y se seca el producto obtenido a presión reducida.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por que la siembra se hace a una concentración de 60 a 80 g por litro de una mezcla que contiene una proporción en volumen acetona/agua comprendida entre 65/35 a 75/25.
- 5 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por que la siembra se hace en una mezcla que contiene una relación en volumen acetona/agua de alrededor de 68/32.
6. Procedimiento según la reivindicación 3 caracterizado por que la mezcla en volumen acetona/agua al final de la precipitación está comprendida entre 70/30 mínimo y 30/70 máximo.
7. Procedimiento según la reivindicación 6 caracterizado por que la mezcla en volumen acetona/agua al final de la precipitación es de alrededor de 45/55.
- 20 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 caracterizado por que el proceso de cristalización se desarrolla a $20 \pm 5^\circ\text{C}$.
9. Procedimiento según la reivindicación 2 caracterizado por que el secado se efectúa a una temperatura comprendida entre 30 y 60°C e incluso más preferentemente es próximo a 40°C a una presión próxima a 0,7 kPa.
- 25 10. Procedimiento según la reivindicación 2 caracterizado por que se opera directamente a partir de la disolución acetónica de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo obtenido por desprotección en medio ácido del éster (2R,4S,5R)-3-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)-4-feniloxazolidin-5-carboxilato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo.

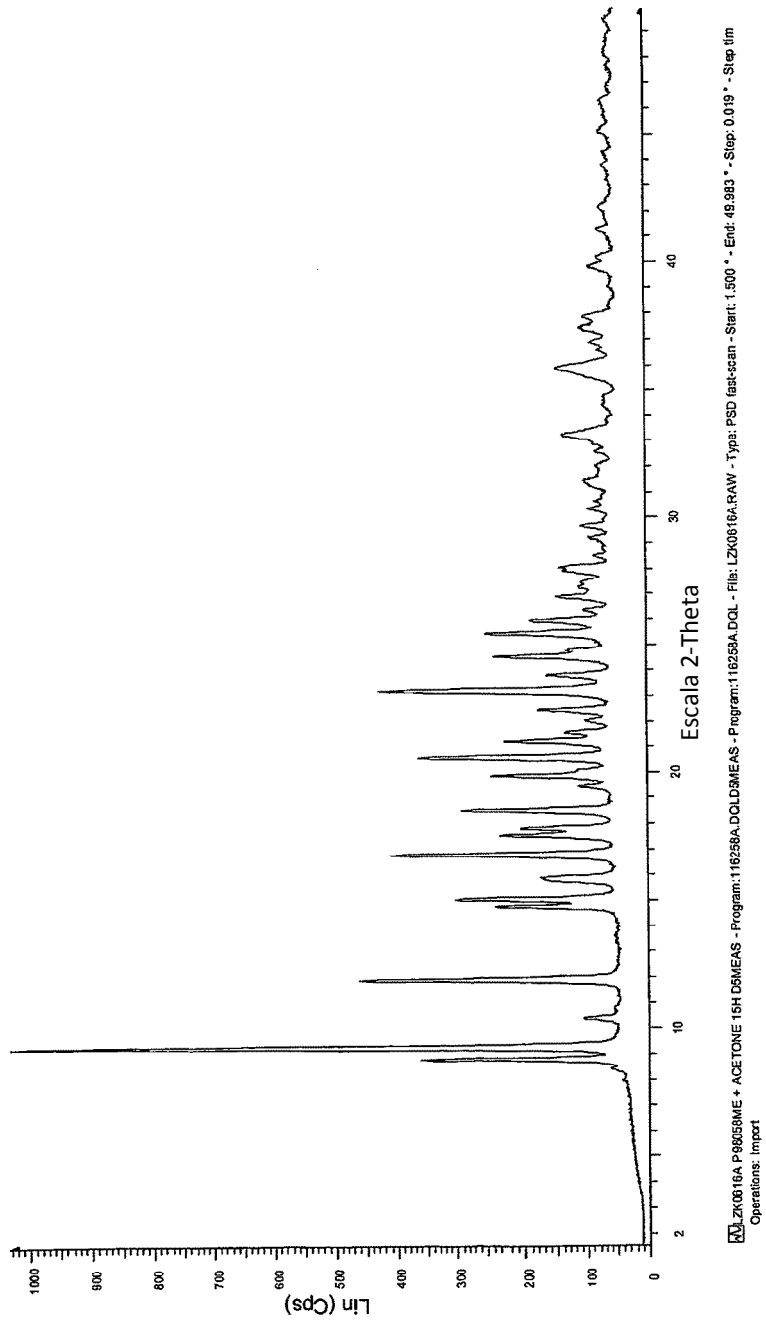


FIGURA 1