

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 228**

51 Int. Cl.:

C07D 305/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2009 PCT/FR2009/000042**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2009 WO09115655**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2009 E 09722321 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2247582**

54 Título: **Forma cristalina anhidra del dimetoxi docetaxel y sus procedimientos de preparación**

30 Prioridad:

17.01.2008 FR 0800243

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

23.03.2017

73 Titular/es:

**AVENTIS PHARMA S.A. (100.0%)
20, avenue Raymond Aron
92160 Antony, FR**

72 Inventor/es:

**BILLOT, PASCAL;
DUFRAIGNE, MARIELLE;
ELMALEH, HAGIT;
GUILIANI, ALEXANDRE;
MANGIN, FABRICE;
RORTAIS, PATRICIA y
ZASKE, LIONEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 606 228 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

Forma cristalina anhidra del dimetoxi docetaxel y sus procedimientos de preparación

5 La presente invención se refiere a una forma cristalina del 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 sus procedimientos de preparación.

10 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 unas propiedades anticancerosas y antileucémicas significativas.

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 descrito 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 ni 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 (denominado forma A) estaba perfectamente determinado y caracterizado según la patente publicada bajo el número WO 2005/028462.

La presente descripción se refiere a nuevas formas cristalinas con la exclusión de la forma acetato sola conocida hasta la fecha.

25 Según la presente descripción, se ha encontrado ahora que ciertas formas anhidras, ciertos solvatos, o -hetero-solvatos- etanólicos y unas formas hidratadas están perfectamente caracterizadas desde un punto de vista de estructura física y química.

30 Entre las formas anhidras del (2R,3S)-3-ter-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 han identificado cinco formas diferentes (entre ellas una según la invención), entre los solvatos o -hetero-solvatos- etanólicos 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, se han identificado cuatro formas diferentes y entre los hidratos 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 se han identificado dos formas diferentes.

35 Las cinco formas anhidras identificadas se han obtenido según los procedimientos siguientes:

40 - La forma anhidra B (fuera de la invención) mediante un procedimiento que consiste en calentar entre 100 y 110°C, a vacío o bajo barrido de nitrógeno, la forma acetónica o forma A obtenida según la patente mencionada anteriormente. Este tratamiento se realiza preferentemente durante al menos 9 horas antes de volver a la temperatura ambiente sin inducir degradación química. Su punto de fusión por ACD es de aproximadamente 150°C. El diagrama DRXP de la forma anhidra B presenta unas líneas características situadas a 7,3, 8,1, 9,8, 10,4, 11,1, 12,7, 13,1, 14,3, 15,4 y 15,9 \pm 0,2 grados 2-Theta.

45 - La forma anhidra C (fuera de la invención) se obtiene por maduración de la forma A solvato con acetona, o de la forma anhidra B, en agua seguida de un secado hasta aproximadamente 50°C y un mantenimiento entre el 0 y el 5% de HR a temperatura ambiente. Su punto de fusión por ACD es de aproximadamente 146°C. El diagrama DRXP de la forma anhidra C presenta unas líneas características situadas a 4,3, 6,8, 7,4, 8,7, 10,1, 11,1, 11,9, 12,3, 12,6 y 13,1 \pm 0,2 grados 2-theta. Es, entre las diferentes formas anhidras, la menos estable de todas las formas descritas en la presente descripción. Evoluciona en presencia de una humedad relativa superior al 5% hacia una forma hidratada.

55 - La forma anhidra D (según la invención) se obtiene según un primer procedimiento por cristalización de la forma A en un aceite (en particular el Miglyol) seguida de un aclarado con un alcano, por ejemplo el heptano. El segundo procedimiento de preparación consiste en dejar cristalizar durante aproximadamente 48 horas una solución 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 en una mezcla de polisorbato 80 pH 3,5, de etanol y de agua (preferentemente una mezcla 25/25/50). Su punto de fusión por ACD es de aproximadamente 175°C (véase la figura 1) y resulta ser el más elevado de todas las formas anhidras aisladas. El diagrama DRXP de la forma anhidra D (véase la figura 2) presenta unas líneas características situadas a 3,9, 7,7, 7,8, 7,9, 8,6, 9,7, 10,6, 10,8, 11,1 y 12,3 \pm 0,2 grados 2-Theta. El espectro IRTF de la forma anhidra D presenta unas bandas características situadas a 979, 1072, 1096, 1249, 1488, 1716, 1747, 3436 \pm 1 cm⁻¹ (véase la figura 3). Es la forma anhidra más estable de entre todas las formas descritas en la presente descripción.

65 - La forma anhidra E (fuera de la invención) se obtiene a temperatura ambiente por maduración de la forma acetónica o de forma A en el etanol a fin de formar de manera intermedia una forma etanólica que se desolvata

después bajo barrido de nitrógeno o por calentamiento a aproximadamente 100°C durante 2 horas. Su punto de fusión por ACD es de aproximadamente 157°C. El diagrama DRXP de la forma anhidra E presenta unas líneas características situadas a 7,1, 8,1, 8,9, 10,2, 10,8, 12,5, 12,7, 13,2, 13,4 et 13,9 ± 0,2 grados 2-Theta

5 - La forma anhidra F (fuera de la invención) se obtiene por desolvatación del hetero-solvato etanol/agua a 120°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 24 horas y después por mantenimiento en ambiente seco al 0% HR a temperatura ambiente. Su punto de fusión por ACD es de aproximadamente 148°C. El diagrama DRXP de la forma anhidra F presenta unas líneas características situadas a 4,4, 7,2, 8,2, 8,8, 9,6, 10,2, 10,9, 11,2, 12,1 y 12,3 ± 0,2 grados 2-Theta.

10 Las formas cristalinas identificadas en forma de solvato o de hetero-solvato con etanol y que no pertenecen a la invención son cuatro:

15 - La forma etanolato B se obtiene a temperatura ambiente por mantenimiento de la forma anhidra B bajo ambiente saturado en vapores de etanol. El diagrama DRXP de la forma etanolato B presenta unas líneas características situadas a 7,3, 7,8, 8,8, 10,2, 12,6, 12,9, 13,4, 14,2, 14,7 y 15,1 ± 0,2 grados 2-Theta.

20 - La forma etanolato D se obtiene a temperatura ambiente por mantenimiento de la forma anhidra D bajo ambiente saturado en vapores de etanol. El diagrama DRXP de la forma etanolato D (véase la figura 4) presenta unas líneas características situadas a 3,8, 7,5, 7,7, 8,4, 9,4, 10,3, 10,5, 11,1, 11,5 y 11,9 ± 0,2 grados 2-Theta.

25 - La forma etanolato E se obtiene a temperatura ambiente por maduración de la forma acetato A en el etanol. El diagrama DRXP de la forma etanolato E (véase la figura 5) presenta unas líneas características situadas a 7,1, 8,1, 8,8, 10,2, 10,7, 12,5, 13,2, 13,4, 13,9 y 14,2 ± 0,2 grados 2-Theta.

30 - La forma F hetero-solvato etanol/agua se obtiene por mantenimiento de la forma B en una cantidad mínima de etanol al reflujo, enfriamiento lento y aislamiento a temperatura y humedad relativa ambientes. El diagrama DRXP de la forma F hetero-solvato etanol/agua presenta unas líneas características situadas a 4,4, 7,2, 8,2, 8,3, 8,8, 9,6, 10,3, 10,9, 11,2 y 12,2 ± 0,2 grados 2-Theta.

Las formas cristalinas identificadas en forma de hidrato y que no pertenecen a la invención son dos:

35 - Las formas C hidratadas se obtienen a temperatura ambiente por mantenimiento de la forma anhidra C en una atmósfera que contiene al menos el 10% de humedad relativa. El diagrama DRXP de la forma monohidrato C presenta unas líneas características situadas a 4,3, 6,8, 7,4, 8,6, 10,1, 11,1, 11,9, 12,2, 12,6 y 13,3 ± 0,2 grados 2-Theta.

40 La forma C dihidrato se obtiene a temperatura ambiente por mantenimiento de la forma anhidra C en una atmósfera que contiene al menos el 60% de humedad relativa. El diagrama DRXP de la forma C dihidrato presenta unas líneas características situadas a 4,2, 6,9, 7,5, 8,4, 9,9, 10,9, 11,7, 12,3, 12,6 y 13,2 ± 0,2 grados 2-Theta.

45 Se han preparado otros solvatos, no etanólicos, de la forma B, como en particular los obtenidos con los solvatos siguientes: diclorometano, diisopropiléter, n-propanol, isopropanol, tolueno, metilisobutilo cetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetato de etilo.

La presente invención se describirá más completamente con la ayuda de los ejemplos siguientes, que no deben ser considerados como limitativos de la invención.

Condiciones experimentales de análisis:

Análisis calorimétrico diferencia (ACD):

55 Las mediciones se han efectuado sobre un analizador térmico DSC2010 T.A. Instruments. La muestra se somete a una programación de temperatura de 25°C a 225°C con una velocidad de calentamiento de 5°C/min. El producto se coloca en una cápsula de aluminio engastada y la cantidad de producto analizado está comprendida entre 2 y 5 mg. A nivel del recinto del horno se utiliza un barrido constante de nitrógeno de 55 ml/min..

Difracción de los rayos X por el polvo (DRXP):

60 Los análisis se han realizado en un difractómetro Panalytical X'Pert Pro que presenta un montaje en reflexión de geometría focalizante de tipo Bragg-Brentano (θ - 2θ). El producto analizado se deposita en finas capas sobre un monocristal de silicio. Un tubo con anticátodo de cobre (45kV/40mA) proporciona una radiación incidente $\text{Cu } K\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). El haz se colima con la ayuda de ranuras de Sollers que mejoran el paralelismo y de ranuras variables que limitan la difusión. Un detector X'Celerator complementa el dispositivo. Las características de registro de los diagramas son las siguientes: barrido de 2 a 30 grados en 2θ , tiempo de recuento de 100 a 500 segundos por paso con un paso de 0,017°.

Espectrometría infrarroja de transformada de Fourier (IRTF):

5 Las muestras sólidas se analizan con la ayuda de un espectrómetro Nicolet de tipo Nexus. El análisis se realiza por reflexión total atenuada (ATR) con la ayuda de un accesorio Smart Orbit de la compañía Thermo (accesorio ATR mono-reflexión con cristal de diamante). El campo espectral barrido está comprendido entre 4000 y 400 cm^{-1} con una resolución de 2 cm^{-1} y un número de escaneado acumulado de 20.

10 Ejemplo 1

10 Se realizan dos ensayos de disolución de aproximadamente 550 mg 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 en 14 g de Miglyol 812 Neutraloil Sasol. Se pone bajo agitación magnética a 500 rpm durante 24 horas a temperatura ambiente.

15 Después de una semana, las muestras son filtradas a vacío y aclaradas con heptano. Cada muestra se analiza por DRXP para la confirmación de la forma obtenida. Después de la filtración, se obtienen entre 300 y 350 mg de forma anhidra D.

20 Ejemplo 2

25 Se disuelven aproximadamente 3 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 en una mezcla 50 ml etanol + 50 ml Polisorbato 80 pH 3,5. Se añaden 100 ml de agua a la mezcla anterior y el conjunto se homogeneiza. Después de 48 horas de almacenamiento a temperatura ambiente, han aparecido unos cristales de forma anhidra D. La cantidad de producto cristalizado recuperada por filtración es de aproximadamente 2,45 g.

30 Se ha efectuado un estudio de estabilidad comparativa entre la forma A solvato con acetona y la forma anhidra D. La comparación de los análisis DRXP realizados sobre las formas A y D a partir de la fabricación y después del almacenamiento durante un mes a 40°C conduce a los resultados siguientes:

- Forma A: desolvatación parcial que conduce a la obtención de una mezcla de las formas A solvato acetona y B anhidro.

35 - Forma D: ninguna evolución detectada después de un mes de mantenimiento a 40°C.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma anhidra D del (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo caracterizada por un diagrama DRXP que presenta unas líneas características situadas a 3,9, 7,7, 7,8, 7,9, 8,6, 9,7, 10,6, 10,8, 11,1 y 12,3 \pm 0,2 grados 2-Theta.
- 10 2. Procedimiento de preparación de la forma anhidra D según la reivindicación 1 por cristalización a temperatura ambiente de la forma A solvato con acetona en un aceite seguida de un aclarado con heptano.
- 10 3. Procedimiento de preparación de la forma anhidra D según la reivindicación 1 por cristalización durante 48 horas a temperatura ambiente de una solución del (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4 α -acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1 β -hidroxi-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo en una mezcla de polisorbato 80 pH 3,5, de etanol y de agua.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la mezcla de polisorbato 80 pH 3,5, de etanol y de agua es una mezcla 25/25/50.

Figura 1 - ACD forma anhidra D

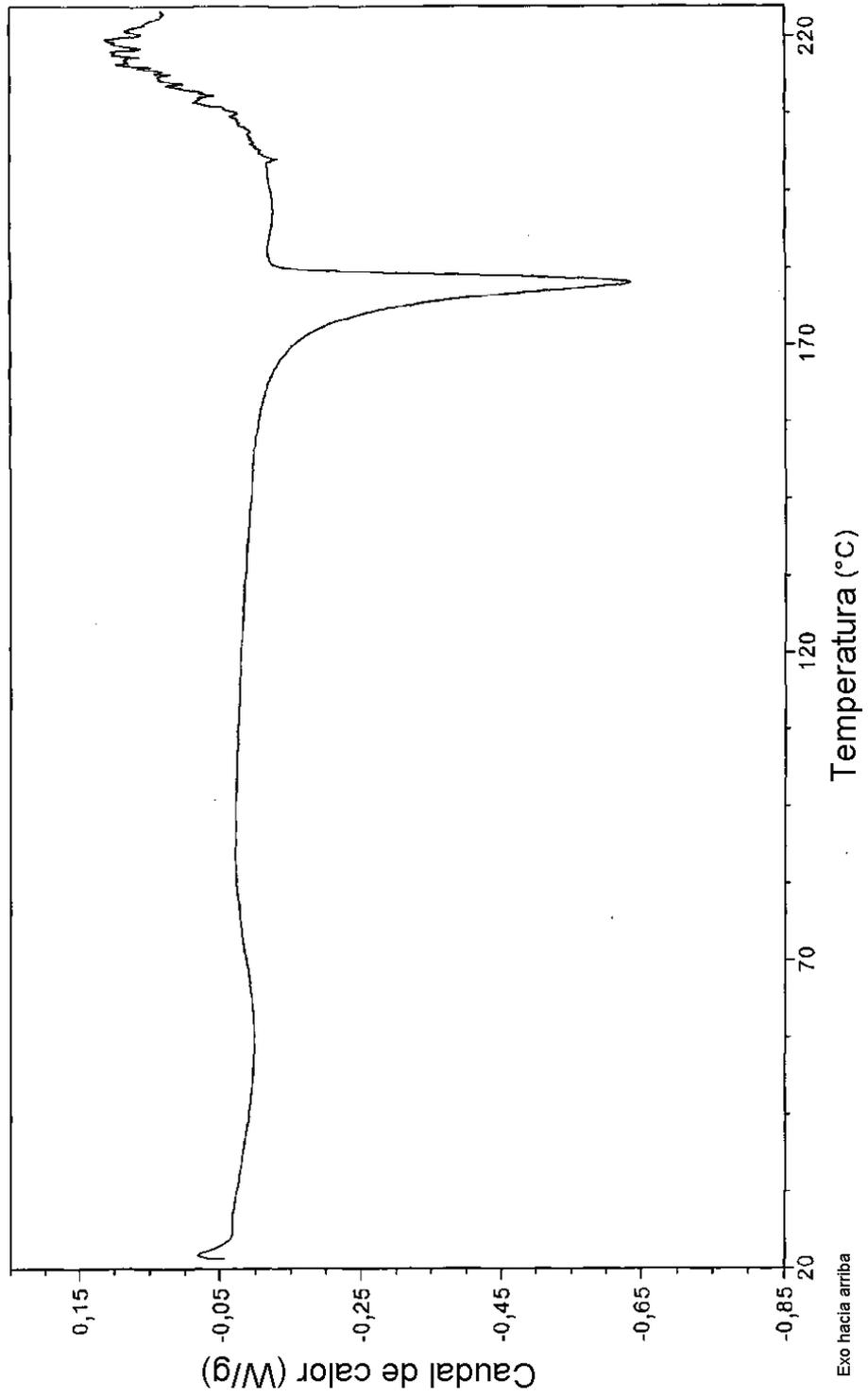


Figura 2 - DRXP forma anhidra D

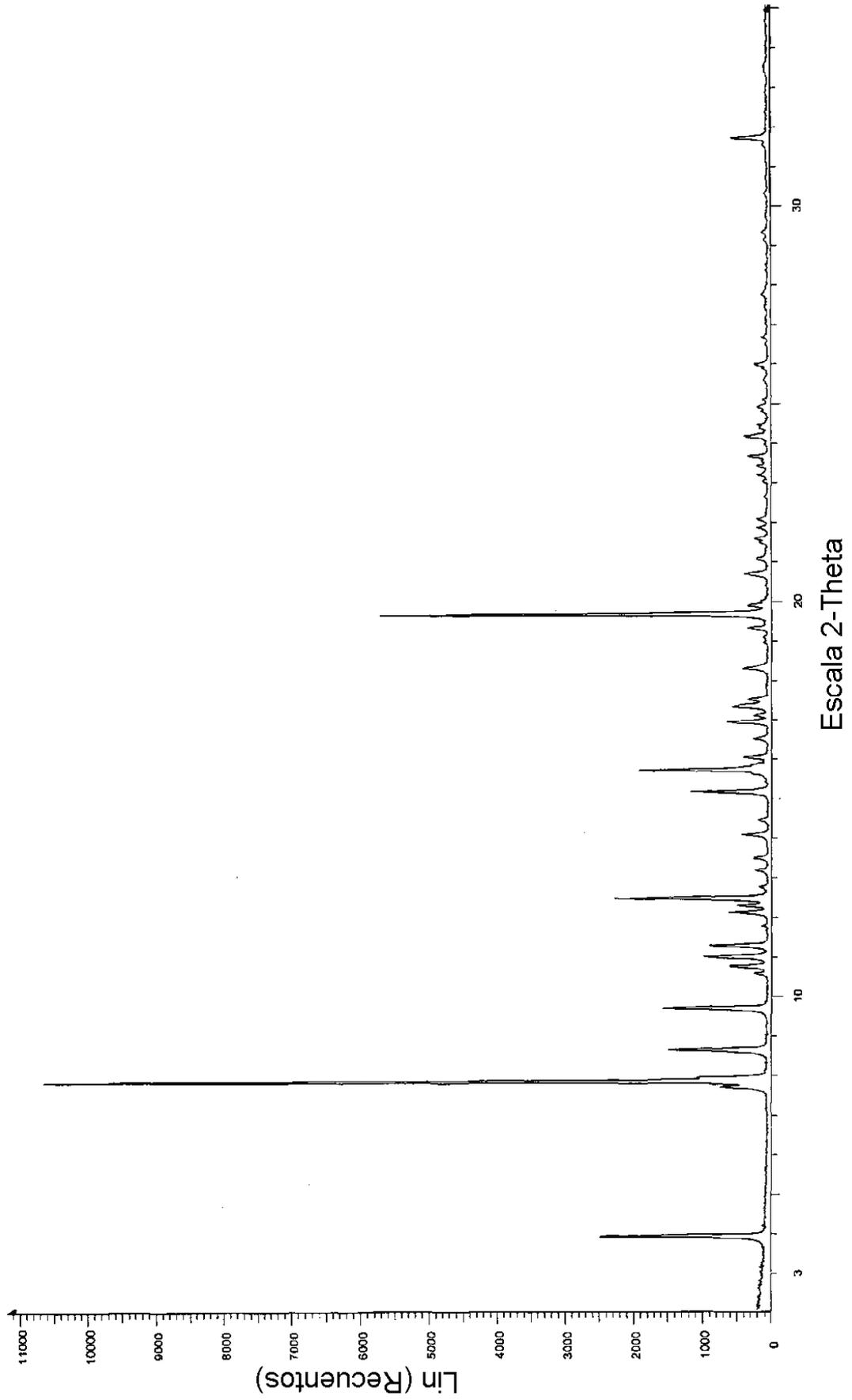


Figura 3 - Espectro IRTF forma anhidra D

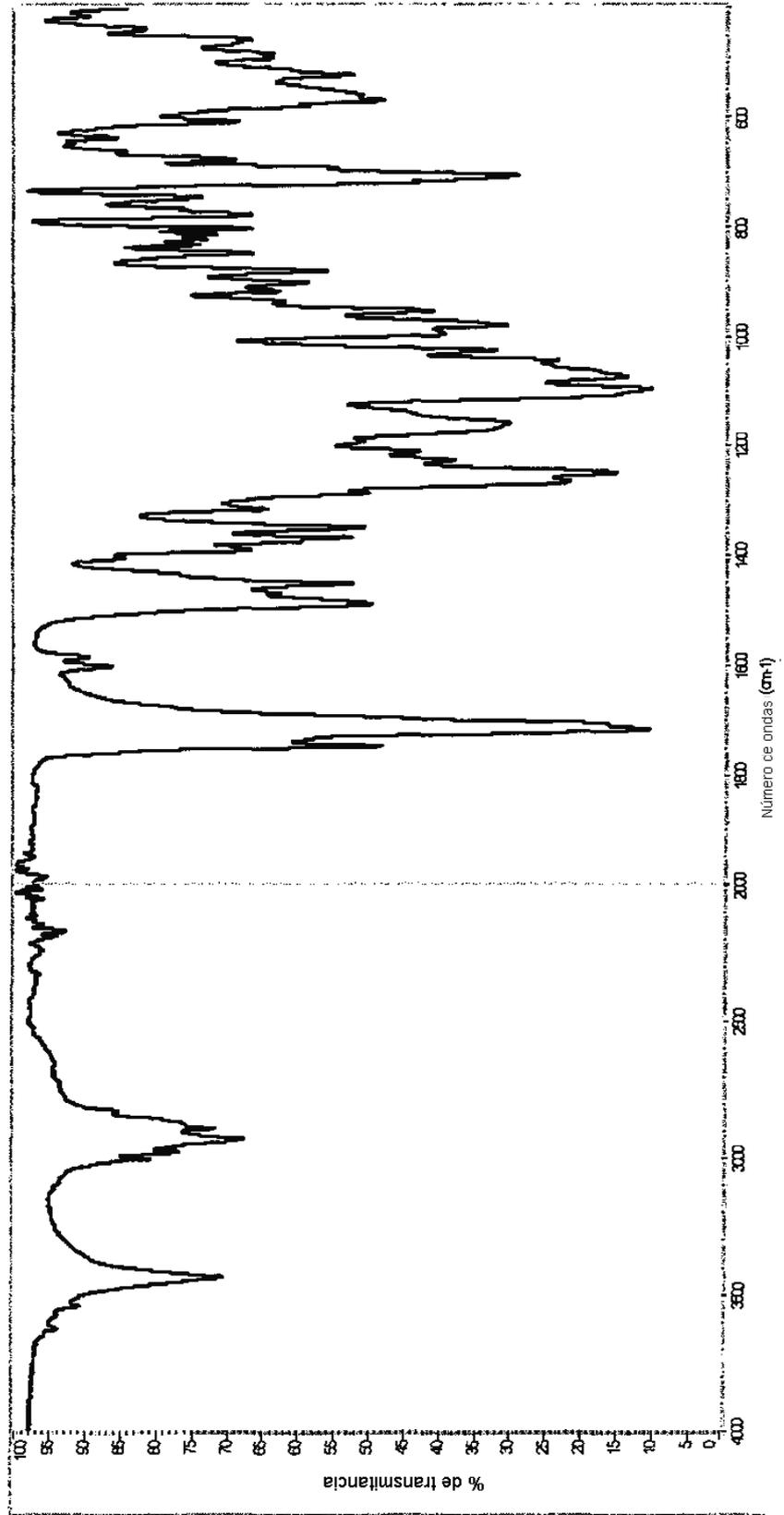


Figura 4 - DRXP forma etanolato D (fuera de la invención)

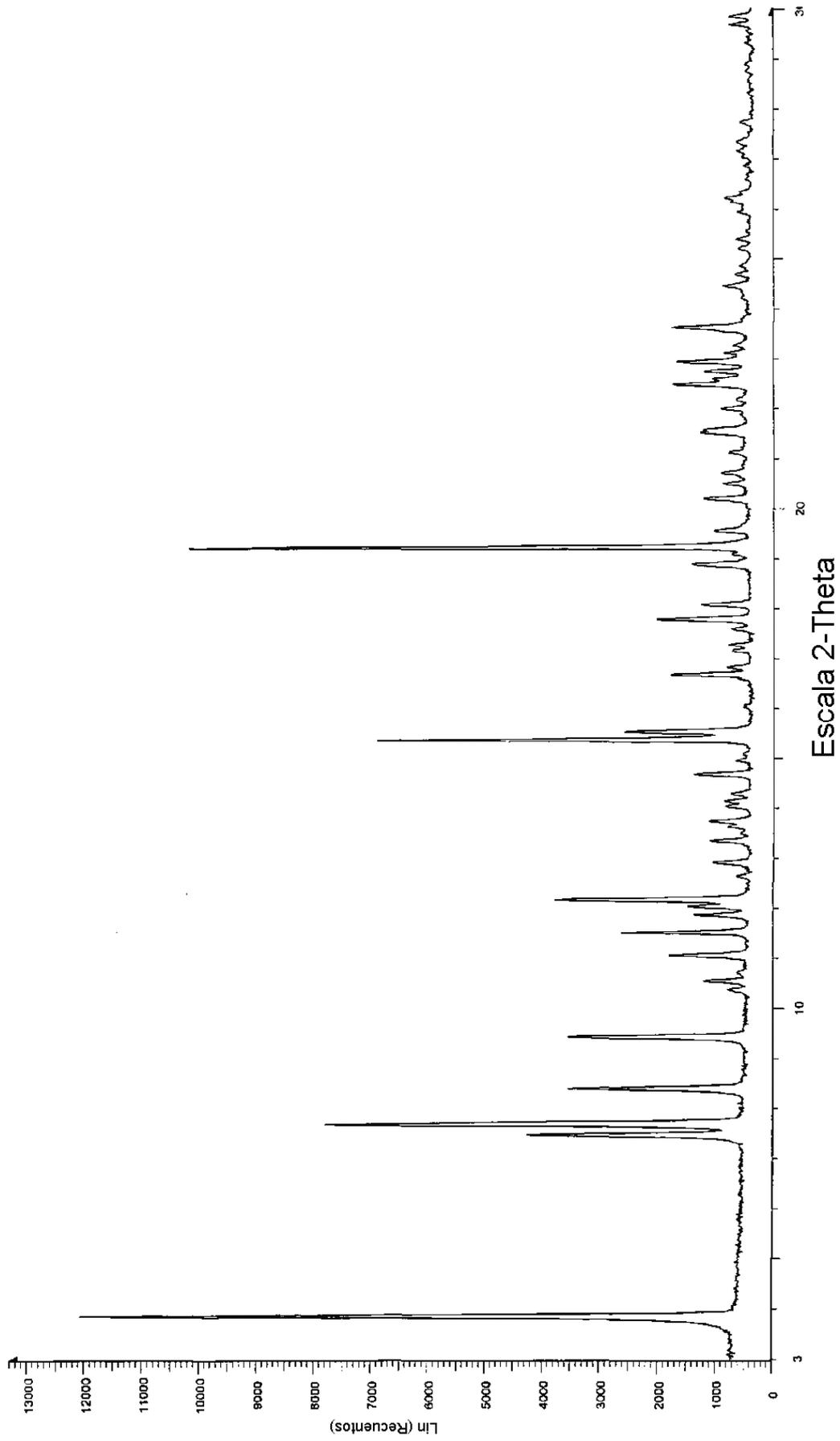


Figura 5 - DRXP forma etanolato E (fuera de la invención)

