

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 28045 A1** (51) Cl. internationale : **C07D 305/14; A61K 31/335**

(43) Date de publication :
03.07.2006

(21) N° Dépôt :
28881

(22) Date de Dépôt :
17.03.2006

(30) Données de Priorité :
19.09.2003 FR 0311016

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/FR2004/002344 16.09.2004

(71) Demandeur(s) :
AVENTIS PHARMA S.A., 20 AVENUE RAYMOND ARON F-92160 ANTONY (FR)

(72) Inventeur(s) :
DIDIER, Eric ; PERRIN, Marc-Antoine

(74) Mandataire :
CABINET AKSIMAN

(54) Titre : **SOLVAT ACETONIQUE DU DIMETHOXY DOCETAXEL ET SON PROCEDE DE PREPARATION**

(57) Abrégé : Solvat acétonique du diméthoxy docétaxel ou (2R,3S)-3-tcrt-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phényl-propionate de 4-acétoxy-2(alpha)-benzoyloxy-5(beta),20-époxy-l-hydroxy-7(beta),10(beta)-diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13(alpha)-yle et sa préparation par cristallisation à partir d'une solution hydro-acétonique.

ABREGE

Solvat acétonique du diméthoxy docétaxel ou (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phényl-propionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle et sa préparation par cristallisation à partir d'une solution hydro-acétonique.

CABINET AKOUMI
CONSEIL EN PROPRIETE INDUSTRIELLE
115, Bd. Abdel El Miskini
CA. SALANCA - MAROC
Tel/Fax (014.22) 31.05.50 / 31.04.53

03 JUL 2006

SOLVAT ACÉTONIQUE DU DIMÉTHOXY DOCETAXEL
ET SON PROCÉDE DE PRÉPARATION

La présente invention concerne le solvat acétonique du diméthoxy docétaxel ou (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle, et son procédé de préparation.

Le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle présente des propriétés anticancéreuses et antileucémiques remarquables.

Le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle est préparé selon le procédé qui est décrit plus particulièrement dans la demande internationale PCT WO 96/30355 ou la demande internationale PCT WO 99/25704, selon le procédé décrit dans ces demandes le produit n'est pas cristallisé et n'est pas caractérisé.

Il a été trouvé que le solvat acétonique du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle est parfaitement caractérisé d'un point de vue chimique.

Selon l'invention, le solvat acétonique du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle peut être obtenu par cristallisation du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle dans un mélange d'eau et d'acétone suivi du séchage sous pression réduite du produit isolé.

Pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention, il peut être particulièrement avantageux

- de mettre en solution le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle dans l'acétone,

- de traiter la solution par de l'eau,

- d'ensemencer la solution avec une suspension dudit produit dans un mélange acétone/eau puis de traiter de nouveau à l'eau,
- de séparer les cristaux obtenus, puis
- de les sécher sous pression réduite.

5 Généralement, le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle est dissous dans l'acétone. De préférence, la quantité d'acétone est comprise entre 5 et 20 parties en volume (ml) par rapport au poids (en

10 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle mis en œuvre (idéalement 10).

L'ensemencement préféré se fait à une concentration de 60 à 80 g (idéalement 68 g) par litre de mélange contenant un ratio volumique acétone/eau compris entre 65/35 à 75/25 et préférentiellement d'environ 68/32. Le mélange

15 volumique acétone/eau en fin de précipitation est compris entre 70/30 minimum et 30/70 maximum (idéalement 45/55). L'ensemble du processus de cristallisation se déroule selon une meilleure manière de mettre en œuvre l'invention à 20 \pm 5°C (idéalement 20°C).

Le solvat acétonique du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-

20 phényl-propionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle qui cristallise est séparé, de préférence par filtration ou centrifugation. Le séchage est effectué sous pression réduite, comprise généralement entre 0,5 et 30 kPa, de préférence voisine de 0,7 kPa à une température comprise entre 30 et 60°C, de préférence voisine de 40°C.

25 Le séchage du produit a été étudié. Ainsi des échantillons de solvat acétonique du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle volontairement traités à une température au dessus de 70°C (70 à 100°C) montre une perte grandissante de la teneur en acétone avec l'augmentation de la

30 température. Pour le séchage ainsi une température préférée est comprise entre 30 et 60°C et encore plus préférentiellement est voisine de 40°C. Une valeur moyenne de la teneur en acétone est de 7 % ce qui représente à peu près la stoechiométrie en acétone qui est de 6.5 % pour un solvat à une molécule d'acétone.

La présente invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

Exemple 1

A une solution de 207 g de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle, à environ 92 % en poids dans environ 2 litres d'acétone, on ajoute à 20 \pm 5°C température ambiante, 940 ml d'eau purifiée puis on ensemence avec une suspension de 2 g de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle isolé dans acétone/eau dans un mélange de 20 ml d'eau et 20 ml d'acétone. On laisse agiter environ 10 à 22 heures et on additionne en 4 à 5 heures 1,5 litres d'eau purifiée. On laisse agiter 60 à 90 minutes puis la suspension est filtrée sous pression réduite. Le gâteau est lavé sur filtre avec une solution préparée à partir de 450 ml d'acétone et 550 ml d'eau purifiée puis séché en étuve à 55°C sous pression réduite (0,7 kPa) pendant 4 heures. On obtient 197 g de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle, acétone contenant 0,1 % d'eau et 7,2 % d'acétone (théorie de 6,5 % pour un solvat stœchiométrique).

Etude de séchage

Le produit est de nouveau mis en étuve et séché successivement, 18 heures à 60°C sous pression réduite de 0,7 kPa, 3 heures à 60°C sous une humidité relative d'environ 80 % (pression réduite de 160 mmHg), 18 heures à 70°C sous une humidité relative d'environ 80 % (pression réduite de 200 mmHg). A ce stade, la teneur en eau est de 0,2 % et la teneur en acétone de 4,7 % (194 g). A ce même stade, 1 aliquot de 1 g du lot est séché sous pression réduite de 5 mmHg successivement 18 heures à 80°C (teneur résiduelle en acétone de 0,5 %) puis 21 heures à 100°C (teneur résiduelle en acétone de 0,02 %). Le restant est séché à 80°C sous pression réduite de 5 mmHg pendant 31 heures (acétone 1,7 %, eau 0,3 %, titre sur tel de 96,5 %, pureté supérieure à 99 %).

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
105 Bd. Royal E. Miskini
CASA BLANCA - MAROC
Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.53

Conditions opératoires utilisées pour l'acquisition du diagramme (figure 1) :

Les analyses sont effectuées sur le diffractomètre Bruker D5000 équipé d'une chambre en température Anton-Paar TTK. Le montage en réflexion est à géométrie focalisante de type Bragg-Brentano (θ - θ). La poudre est déposée sur un porte échantillon creux en aluminium. Un tube à anticathode de cobalt (40kV/30mA) fournit un rayonnement incident filtré par le fer. Deux radiations sont émises :
5 Co $K\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) et Co $K\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$). Le filtrage par le fer n'élimine pas totalement la radiation $K\beta$ ($\lambda = 1,6208 \text{ \AA}$ pour le cobalt) qui participe encore au rayonnement incident à hauteur de 1 % (donnée constructeur) de l'intensité du
10 doublet $K\alpha$.

Des fentes de Soller améliorent le parallélisme du faisceau. Des fentes avant variables permettent de conserver une surface d'illumination constante de l'échantillon. Un collimateur de 1 mm limite la diffusion entre le tube et la chambre de mesure. Un détecteur linéaire Braun 50 M multicanal est utilisé. Il présente une fenêtre de
15 détection d'une largeur de 10° en angle 2θ . Les conditions d'enregistrement des diagrammes sont les suivantes : balayage de 1,5 à 50 degrés en 2θ , temps de comptage de 30 secondes par degré en 2θ , dans les conditions ambiantes de température, pression et humidité relative.

La figure 1 représente le diagramme DRXP de référence de la forme solvate à
20 l'acétone (forme A) du produit de l'exemple 1.

Spectre RMN du produit de l'exemple 1

^1H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl_3 , δ in 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) ;
25 de 2,20 à 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, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 1H) ; 3,86 (dd, $J = 11$ et $6,5 \text{ Hz}$: 1H) ; 4,17 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$: 1H) ; 4,30 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$: 1H) ; 4,63 (mt : 1H) ; 4,80 (s : 1H) ; 4,97 (d large, $J = 10 \text{ Hz}$: 1H) ; 5,27 (d large, $J = 10 \text{ Hz}$: 1H) ; 5,44 (d, $J = 10 \text{ Hz}$: 1H) ; 5,64 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 1H) ; 6,21 (t, $J = 9 \text{ Hz}$: 1H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 5H) ; 7,49 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 2H) ; 7,60 (t large, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 1H) ; 8,09 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 2H).

30

REVENDEICATIONS

1 - Solvat acétonique du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle.

5 2 - Solvat acétonique du (2R,3S)-3-ter-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle contenant entre 5 et 7% en poids d'acétone.

10 3 - Procédé de préparation du solvat acétonique du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle caractérisé en ce que l'on cristallise le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle dans un mélange d'eau et d'acétone, que on ensemence la solution avec une suspension dudit produit dans un mélange
15 acétone/eau puis ensuite on traite à l'eau et que l'on sèche le produit obtenu sous pression réduite.

4 - Procédé selon la revendication 3 caractérisé en que l'ensemencement se fait à une concentration de 60 à 80 g par litre d'un mélange contenant un ratio volumique acétone/eau compris entre 65/35 à 75/25.

20 5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en que l'ensemencement se fait dans un mélange contenant un ratio volumique acétone/eau d'environ 68/32.

6 - Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que le mélange volumique acétone/eau en fin de précipitation est compris entre 70/30 minimum et 30/70 maximum.

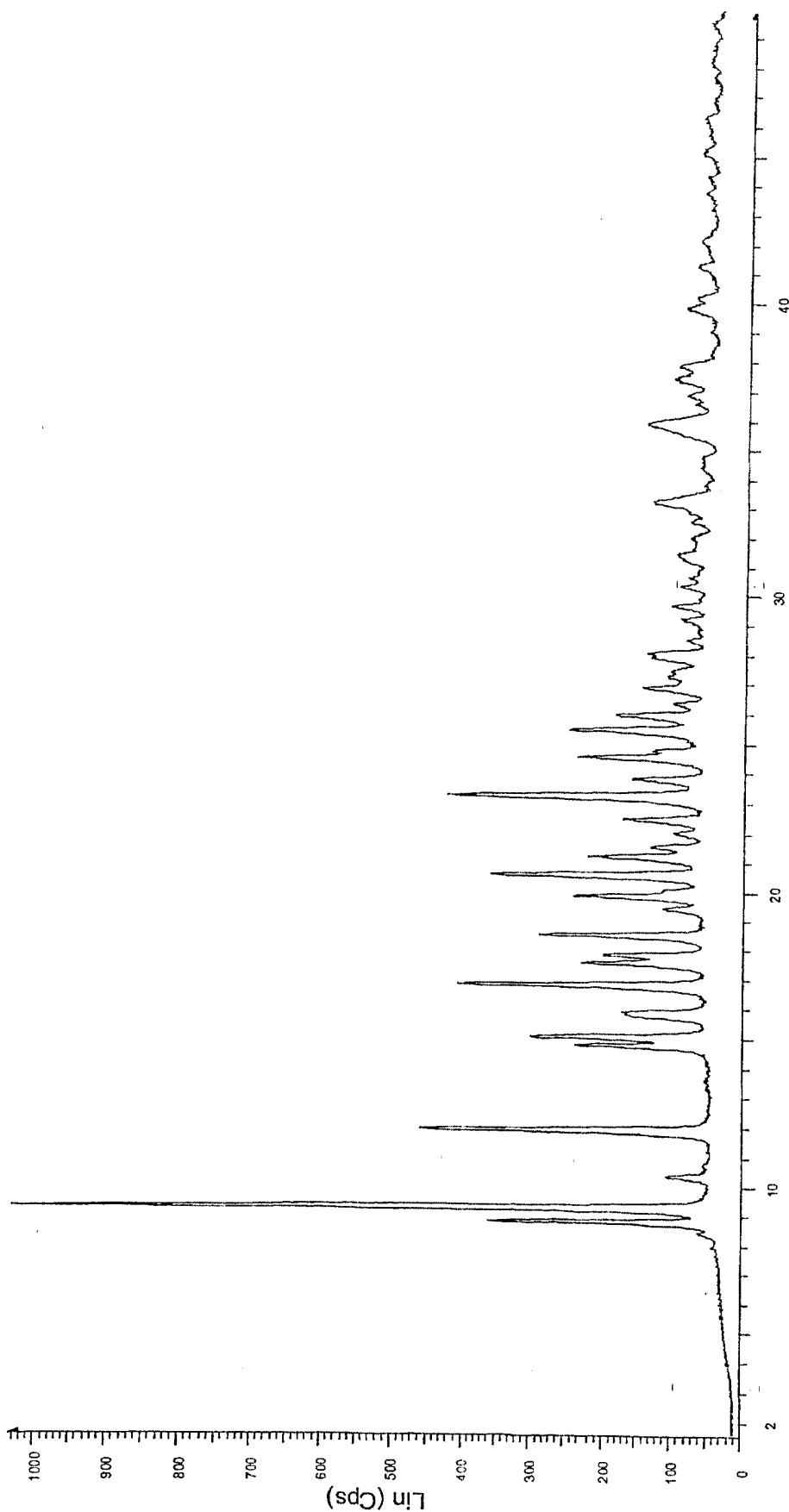
25 7 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que le mélange volumique acétone/eau en fin de précipitation est d'environ 45/55.

8 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 7 caractérisé en ce que le processus de cristallisation se déroule à $20 \pm 5^\circ\text{C}$.

9 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que le séchage est effectué à une température comprise entre 30 et 60°C et encore plus préférentiellement est voisine de 40°C sous une pression voisine de 0,7 kPa.

10 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'on opère directement à partir de la solution acétonique du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle obtenu par déprotection en milieu acide de l'ester (2R,4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-2-(4-méthoxyphényl)-4-phényloxazolidine-5-carboxylate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -diméthoxy-9-oxo-tax-11-ène-13 α -yle.

CABINET AKZIMAN
CONSUL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
105, rue Khaled EL Bekkai
CASA BLANCA - MAROC
Tél/Fax : 051-4414145-4414148



LZK0016A.P96059ME + ACETONE 15H D5MEAS - Program:116258A.DOLDSMEAS - Program:116258A.DOL - File: LZK0016A.PAW - Type: PSD fast-scan - Start: 1.500 ° - End: 49.983 ° - Step: 0.019 ° - Step tim
Operations: Import

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIETE INDUSTRIELLE
115 Bd Royal / Meknes
CA - ALGERIA - MAROC
Tel/Fax: (21222)31-0560191-8484

FIGURE 1