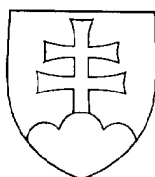


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 520

(21) Číslo prihlášky: **6-97**

(22) Dátum podania: **07.07.1995**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **94/08479**

(32) Dátum priority: **08.07.1994**

(33) Krajina priority: **FR**

(40) Dátum zverejnenia: **04.06.1997**

(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestniku: **13.03.2000**

(86) Číslo PCT: **PCT/FR95/00910, 07.07.1995**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. C1⁶

C 07D 305/14

A 61K 31/335

(73) Majiteľ patentu: **RHONE-POULENC RORER S. A., Antony, FR;**

(72) Pôvodca vynálezu: **Authelin Jean-René, Saint-Germain-les-Arpajon, FR;**
Doveze Jacques, Vauhallan, FR;
Fouque Elie, Saint Maur des Fosses, FR.
Mandard Bernadette, Mareuil-sur-Cher, FR;
Taillepiep Isabelle, Maisons-Alfort, FR;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov vynálezu: **Spôsob prípravy trihydrátu (2R,3S)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu**

(57) Anotácia:

Spôsob prípravy trihydrátu (2R, 3S)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu spočívajúci v tom, že sa (2R, 3S)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β , 10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát nechá vykryštalizovať zo zmesi vody a alifatického alkoholu obsahujúceho 1 až 3 atómy uhlíka, potom sa získaný produkt vysuší pri teplote 30 až 50 °C, tlaku 4 až 7 kPa a v atmosfére s relatívnou vlhkosťou 80 %.

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu prípravy trihydrátu 4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu s konfiguráciou (2R,3S).

Doterajší stav techniky

V európskych patentoch EP-0 253 738 a EP-0 336 841 je opísaný (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát, ktorý má protirakovinové a protileukemické vlastnosti, pričom v týchto patentových dokumentoch je tiež opísaný spôsob prípravy tejto zlúčeniny.

Zistilo sa, že trihydrát (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu má výrazne lepšiu stabilitu ako rovnaký produkt v bezvodom stave.

Podstata vynálezu

Podľa vynálezu sa môže trihydrát (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu získať po kryštalizácii (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu zo zmesi vody a alifatického alkoholu obsahujúceho 1 až 3 atómy uhlíka pri teplote, ktorá sa pohybuje výhodne medzi 40 a 60 °C,

po uskutočnení spôsobu podľa vynálezu môže byť výhodné najmä:

- rozpustenie (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu, ktorý sa predbežne prečistil chromatograficky, v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka pri teplote, ktorá sa pohybuje výhodne medzi 40 a 60 °C,
- prípadné odstránenie zvyškových chromatografických rozpúšťadiel ko-deštiláciou pri zníženom tlaku, pričom sa objem oddestilovaného rozpúšťadla nahradí čistým alkoholom,
- prídanie prípadne prečistenej vody pri rovnakej teplote,
- a po prípadnom vyvolaní kryštalizácie zaočkovaním a ochladením na teplotu blízku 0 °C oddelenie získaných kryštálov trihydrátu (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu, ktorý sa takto získal, a následné vysušenie pri zníženom tlaku pod atmosférou s regulovanou vlhkosťou.

Všeobecne sa (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát v prečistenom stave rozpustí v nadbytku alifatického alkoholu. Výhodne je množstvo alkoholu 8 až 12 hmotnostných dielov, vzťahnuté na jeden hmotnostný diel (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu.

Všeobecne sa oddestilovanie alkoholu uskutočňuje pri zníženom tlaku pri teplote blízkej 40 °C a to až do okamihu, keď sa získa hustý sirup, ktorého miešanie je namáhavé. Je výhodné opakovať túto operáciu, ktorá vedie k odstráneniu zvyškových rozpúšťadiel obsiahnutých v použitom prečistenom produkte niekoľkokrát.

Keď sa odstránenie zvyškových rozpúšťadiel ukončí, získaný sirup sa vyberie alkoholom, ktorý sa použil v množstve, ktoré sa rovná 3,5 až 6 hmotnostným dielom, vzťahnuté na jeden hmotnostný diel (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu.

Po prípadnom odstránení nerozpustných nečistôt filtráciou sa pridá voda, výhodne prečistená, a to v takom množstve, aby hmotnostný pomer voda/alkohol bol blízky hodnote 2/1.

Kryštalizácia sa vyvolá zaočkovaním a zmes sa pozvoľne ochladí až na teplotu blízku 0 °C.

Vykryštalizovaný trihydrát (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu sa oddelí, výhodne filtráciou alebo odstredením, následne sa vysuší. Sušenie sa uskutočňuje pri zníženom tlaku v rozmedzí medzi 4 a 7 kPa, pri teplote blízkej 40 °C a pod atmosférou s regulovanou vlhkosťou, pričom relatívna vlhkosť je blízka 80 %.

Na uskutočnenie spôsobu podľa vynálezu je výhodné uskutočniť kryštalizáciu v prítomnosti kyseliny askorbovej, ktorá sa pridá pri rozpúšťaní prečisteného (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu v alkohole. Môže sa použiť až 1 % hmotnosti kyseliny askorbovej.

Na uskutočnenie spôsobu podľa vynálezu je obzvlášť výhodné použiť ako alkohol etanol.

Štruktúra trihydrátu (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu je potvrdená röntgenovou difrakciou, termogravimetrickou analýzou a diferenčnou kalorimetrickou analýzou.

Takto termogravimetrická analýza ukazuje 6,1 % úbytok hmotnosti v rozsahu teplôt medzi 40 a 140 °C, čo zodpovedá trom molekulám vody na jednu molekulu (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu.

Metóda stanovenia merného obsahu vody a hydratačnej vody diferenčnou kalorimetrickou analýzou ukazuje nepritomnosť neviazanej vody a endtermický signál pri teplote 132,6 °C zodpovedá disociácii hydrátu.

Trihydrát (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu už nie je hygroskopický.

Štúdie stability ukazujú, že trihydrát (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu je stabilný pri teplote 4 °C, 25 °C a 35 °C v atmosfére s 90 % relatívnou vlhkosťou až počas 18 mesiacov bez toho, aby v priebehu tohto času sa modifikovala jeho kryštalická forma.

V rovnakých podmienkach prechádza (2R,3S)-4-acetoxy-2- α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát

roxy-3-fenylpropionát v bezvodovej forme, ktorý má odlišnú kryštalickú formu, pozvoľna do trihydrátovej formy.

V nasledujúcej časti opisu bude vynález bližšie objasnený pomocou príkladov jeho konkrétneho uskutočnenia, pričom tieto príklady majú len ilustračný charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne definovaný formuláciou patentových nárokov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Do reaktora bez prístupu svetla sa zavedie 303 g (2R,3S)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu s čistotou 92,4 % (0,314 molu) a 2,875 kg absolútneho etanolu ($d = 0,79$). Získaná zmes sa zohrieva na teplotu 40 °C až do okamihu, keď sa dosiahne úplne rozpustenie (2R,3S)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu. Potom sa destiluje etanol pri zníženom tlaku 12 kPa až do okamihu, keď sa získa sirup, ktorý je na hranici miešateľnosti. K sirupu sa pridá 0,983 kg etanolu a destilácia sa opakuje v rovnakých podmienkach. K získanému sirupu sa pridá 1,257 kg etanolu a zmes sa zohrieva na teplotu 50 °C až do úplného rozpustenia pevného podielu. Zmes sa prefiltruje za tepla, následne sa k filtrátu pridá v priebehu jednej hodiny 4,39 kg prečistenej vody pri udržiavaní teploty 50 °C. Po vyvolaní kryštalizácie zaočkovaním sa zmes ochladí na teplotu 0 °C v priebehu 4 hodín. Vyfúčené kryštály sa oddelia filtráciou, premyjú 0,909 kg a potom 0,606 kg zmesi etanolu a vody v hmotnostnom pomere 1 : 2, následne sa vysušia pri teplote 38 °C pri zníženom tlaku (5,07 kPa) v atmosfére s 80 % relatívnou vlhkosťou v priebehu 48 hodín. Takto sa získa 266,5 g trihydrátu (2R,3S)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu, pri ktorom sa vysokovýkonnou kvapalinovou chromatografiou stanovila čistota 98,8 % (táto čistota sa vzťahuje k sušine), pričom obsah vody je 6,15 %.

Príklad 2

Pri teplote blízkej 35 °C sa 110,0 g (2R,3S)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu s čistotou 92,5 % a 0,2224 g kyseliny askorbovej rozpustí v 1340 cm³ etanolu. Oddestiluje sa asi 70 % zavedeného etanolu pri zníženom tlaku (8 kPa) a pri teplote blízkej 20 °C. Zmes sa zohreje na 50 °C a prefiltruje. Filtrát sa trikrát premyje vždy 70,5 cm³ etanolu, následne sa k nemu pridá v priebehu 15 minút 860,5 cm³ prečistenej vody a to pri teplote 50 °C. Roztok sa zaočkuje niekoľkými kryštálmi trihydrátu (2R,3S)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu a zmes sa mieša počas 30 minút. Potom sa v priebehu 3 hodín pridá 860,5 cm³ prečistenej vody pri teplote 50 °C, následne sa zmes v priebehu 3 hodín ochladí až na teplotu blízku 0 °C. Suspenzia sa prefiltruje a filtračný koláč sa premyje 330 g zmesi vody a etanolu v hmotnostnom pomere 2 : 1, následne sa koláč premyje ešte 220 g rovnakej zmesi a potom sa vysuší pri zníženom tlaku (5 kPa) pri teplote 38 °C v atmosfére s 80 % relatívnou vlhkosťou. Takto sa získa vo výťažku 98 % 110,2 g trihyd-

rátu (2R,3S)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy trihydrátu (2R,3S)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa (2R,3S)-4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yl-3-terc-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionát nechá vykryštalizovať zo zmesi vody a alifatického alkoholu obsahujúceho 1 až 3 atómy uhlíka, a následne sa získaný produkt vysuší pri teplote 30 až 50 °C, tlaku medzi 4 a 7 kPa a v atmosfére s relatívnou vlhkosťou 80 %.

2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že hmotnostný pomer voda/alkohol je 2/1.

3. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 a 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že alkoholom je etanol.

4. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kryštalizácia sa uskutočňuje v prítomnosti kyseliny askorbovej.

Koniec dokumentu
