



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0021262

(51)⁷ **C07D 305/14**

(13) **B**

(21) 1-2016-00044

(22) 15.01.2009

(62) 1-2010-01861

(86) PCT/FR2009/000042 15.01.2009

(87) WO2009/115655A3 24.09.2009

(30) 0800243 17.01.2008 FR

(45) 25.07.2019 376

(43) 25.03.2016 336

(73) AVENTIS PHARMA S.A. (FR)

20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, France

(72) BILLOT PASCAL (FR), DUFRAIGNE MARIELLE (FR), ELMALEH HAGIT (FR), GUILIANI ALEXANDRE (FR), MANGIN FABRICE (FR), RORTAIS PATRICIA (FR), ZASKE LIONEL (FR)

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) **TINH THỂ DIMETOXY DOCETAXEL**

(57) Sáng chế đề cập đến etanolat dạng E của 4-axetox-2 α -benzoyloxy-5 β , 20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -dimetox-9-oxotax-11-en-13 α -yl(2R,3S)-3-*tec*-butoxycacbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat, được đặc trưng ở biểu đồ PXRD có các đường đặc trưng tại các đỉnh 7,1; 8,1; 8,8; 10,2; 10,7; 12,5; 13,2; 13,4; 13,9 và 14,2 $\pm$ 0,2 độ 2-theta

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tinh thể của dimetoxyl docetaxel hoặc 4-axetoxyl-2 α -benzoyloxy-5 β , 20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -dimetoxyl-9-oxotax-11-en-13 α -yl (2R,3S)-3-*tec*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat và đề cập đến các phương pháp điều chế nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

4-Axetoxyl-2 α -benzoyloxy-5 β , 20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -dimetoxyl-9-oxotax-11-en-13 α -yl (2R,3S)-3-*tec*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat có các đặc tính đáng kể trị bệnh ung thư và trị bệnh bạch cầu.

4-Axetoxyl-2 α -benzoyloxy-5 β , 20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -dimetoxyl-9-oxotax-11-en-13 α -yl (2R,3S)-3-*tec*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat được điều chế theo phương pháp được mô tả cụ thể hơn trong công bố quốc tế số WO96/30355 hoặc công bố quốc tế số WO99/25704. Theo phương pháp được mô tả trong các tài liệu này, sản phẩm không kết tinh và không xác định được đặc điểm.

Biết rằng các solvat axeton của 4-axetoxyl-2 α -benzoyloxy-5 β , 20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -dimetoxyl-9-oxotax-11-en-13 α -yl (2R,3S)-3-*tec*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat (được gọi là dạng A) được nhận dạng và định rõ các đặc điểm trong WO2005/028462.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là tìm ra tinh thể mới có hoạt tính cao đáp ứng được nhu cầu điều trị ngày càng cao.

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất tinh thể mới, không bao gồm dạng axetonat, dạng duy nhất được biết cho đến nay.

Theo sáng chế, đã phát hiện thấy rằng một số dạng khan, một số dạng solvat etanolic hoặc các dạng dị solvat và hydrat đã từng xác định được các đặc điểm về cấu trúc vật lý và hóa học.

Theo sáng chế trong số các dạng khan của 4-axetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β , 20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -dimetoxy-9-oxotax-11-en-13 α -yl (2R,3S)-3-*tec*-butoxycacbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat, có 5 dạng khác nhau đã được nhận biết, trong số các solvat etanolic và các dị solvat của 4-axetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β , 20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -dimetoxy-9-oxotax-11-en-13 α -yl (2R,3S)-3-*tec*-butoxycacbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat, có 4 dạng khác nhau đã được nhận biết và trong số các hydrat của 4-axetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β , 20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -dimetoxy-9-oxotax-11-en-13 α -yl (2R,3S)-3-*tec*-butoxycacbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat, có hai dạng khác nhau đã được nhận biết.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là biểu đồ phân tích của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (Differential Scanning Calorimetry: DSC) của dạng khan D.

Hình 2 là biểu đồ phân tích nhiễu xạ bột tia X (Powder X-ray Diffraction:PXRD) của dạng khan D.

Hình 3 là biểu đồ phân tích phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (Fourier Transform Infrared Spectrometry: FTIR) của dạng khan D.

Hình 4 là biểu đồ phân tích nhiễu xạ bột tia X (PXRD) của etanolat dạng D.

Hình 5 là biểu đồ phân tích nhiễu xạ bột tia X (PXRD) của etanolot dạng E.

Mô tả chi tiết sáng chế

Năm dạng khan được nhận biết thu được theo các phương pháp sau:

- Dạng khan B thu được bằng phương pháp bao gồm các bước đun nóng dạng axeton hoặc dạng A thu được theo phương pháp được đề cập trong tài liệu nêu trên ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 đến 110°C trong môi trường chân không hoặc sục liên tục nitơ. Tốt hơn là, phương pháp này được tiến hành trong ít nhất 9 giờ trước

khi đưa nhiệt độ về nhiệt độ môi trường để không xảy ra sự phân hủy hóa học. Điểm nóng chảy của nó được xác định theo DSC là khoảng 150°C. Biểu đồ PXRD của dạng khan B thể hiện đường đặc trưng tại các đỉnh 7,3; 8,1; 9,8; 10,4; 11,1; 12,7; 13,1; 14,3; 15,4 và $15,9 \pm 0,2$ độ 2-theta.

- Dạng khan C thu được bằng phương pháp làm chín axeton solvat dạng A, hoặc dạng khan B, trong nước sau đó sấy khô ở nhiệt độ đến 50°C và duy trì ở độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 0 đến 5% ở nhiệt độ môi trường. Điểm nóng chảy của nó theo DSC là xấp xỉ 146°C. Biểu đồ PXRD của dạng khan C có các đường đặc trưng tại các đỉnh 4,3; 6,8; 7,4; 8,7; 10,1; 11,1; 11,9; 12,3; 12,6 và $13,1 \pm 0,2$ độ 2-theta. Trong số các dạng khan khác, nó kém ổn định nhất trong tất cả các dạng được mô tả trong sáng chế này. Với sự có mặt của độ ẩm tương đối lớn hơn 5%, nó chuyển sang dạng hydrat.

- Dạng khan D thu được theo phương pháp thứ nhất bằng cách kết tinh dạng A trong dầu (cụ thể là Miglyol), sau đó rửa bằng alkan, ví dụ heptan, phương pháp điều chế thứ hai bao gồm bước để dung dịch chứa 4-axetoxi-2 α -benzoyloxy-5 β , 20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -dimetoxi-9-oxotax-11-en-13 α -yl (2R,3S)-3-terbutoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat trong hỗn hợp bao gồm polysocbat 80, pH 3,5, etanol, và nước (tốt hơn là hỗn hợp 25/25/50) để kết tinh trong khoảng 48 giờ. Điểm sôi của nó theo DSC là xấp xỉ 175°C (xem hình 1) và đây là điểm sôi cao nhất trong số các điểm sôi của các dạng khan được phân lập. Biểu đồ PXRD của dạng khan D (xem hình 2) có các đường đặc trưng tại các đỉnh 3,9; 7,7; 7,8; 7,9; 8,6; 9,7; 10,6; 10,8; 11,1 và $12,3 \pm 0,2$ độ 2-theta. Quang phổ FTIR của dạng khan D có các dải đặc trưng tại các đỉnh 979; 1072; 1096; 1249; 1488; 1716; 1747; 3436 ± 1 cm⁻¹(xem hình 3). Trong số các dạng được mô tả trong sáng chế, đây là dạng khan bền vững nhất.

- Dạng khan E thu được ở nhiệt độ môi trường bằng phương pháp làm chín dạng axeton hoặc dạng A trong etanol để ngay lập tức tạo thành dạng etanol sau đó dạng này được khử solvat trong môi trường sục khí nitơ liên tục hoặc đun nóng ở nhiệt độ xấp xỉ 100°C trong vòng 2 giờ. Điểm nóng chảy theo DSC là xấp xỉ 157°C. Biểu đồ PXRD của dạng khan E có các đường đặc trưng tại các đỉnh 7,1; 8,1; 8,9;

10,2; 10,8; 12,5; 12,7; 13,2; 13,4 và $13,9 \pm 0,2$ độ 2-theta.

- Dạng khan F thu được bằng phương pháp khử solvat các dị solvat etanol/nước ở 120°C trong môi trường nitơ trong 24 giờ và sau đó duy trì trong môi trường khô ở độ ẩm tương đối 0% và nhiệt độ môi trường. Điểm nóng chảy theo DSC là xấp xỉ 148°C . Biểu đồ PXRD của dạng khan F có các đường đặc trưng ở đỉnh 4,4; 7,2; 8,2; 8,8; 9,6; 10,2; 10,9; 11,2; 12,1 và $12,3 \pm 0,2$ độ 2-theta.

Có bốn dạng tinh thể được nhận dạng dưới dạng solvat etanol hoặc dạng dị solvat:

- Etanolat dạng B thu được ở nhiệt độ môi trường bằng phương pháp để dạng khan B trong môi trường bão hòa hơi etanol. Biểu đồ PXRD của etanolat dạng B có các đường đặc trưng tại các đỉnh 7,3; 7,8; 8,8; 10,2; 12,6; 12,9; 13,4; 14,2; 14,7 và $15,1 \pm 0,2$ độ 2-theta.
- Etanolat dạng D thu được ở nhiệt độ môi trường bằng phương pháp để dạng khan D trong môi trường bão hòa hơi etanol. Biểu đồ PXRD của etanolat dạng D (xem hình 4) có các đường đặc trưng tại các đỉnh 3,8; 7,5; 7,7; 8,4; 9,4; 10,3; 10,5; 11,1; 11,5 và $11,9 \pm 0,2$ độ 2-theta.
- Etanolat dạng E thu được ở nhiệt độ môi trường bằng phương pháp làm chín axetonat dạng A trong etanol. Biểu đồ PXRD của etanolat dạng E (xem hình 5) có các đường đặc trưng tại các đỉnh 7,1; 8,1; 8,8; 10,2; 10,7; 12,5; 13,2; 13,4; 13,9 và $14,2 \pm 0,2$ độ 2-theta.
- Dị solvat etanol/nước dạng F thu được bằng phương pháp để dạng B trong một lượng cực nhỏ etanol ở điều kiện hồi lưu, làm nguội chậm và tách ở nhiệt độ môi trường và độ ẩm tương đối của môi trường. Biểu đồ PXRD của dị solvat etanol/nước dạng F có các đường đặc trưng tại các đỉnh 4,4; 7,2; 8,2; 8,3; 8,8; 9,6; 10,3; 10,9; 11,2 và $12,2 \pm 0,2$ độ 2-theta.

Có hai dạng tinh thể được nhận dạng dưới dạng hydrat:

- Monohydrat dạng C thu được ở nhiệt độ môi trường bằng phương pháp để dạng khan C trong môi trường không khí có độ ẩm tương đối ít nhất là 10%.

Biểu đồ PXRD của monohydrat dạng C có các đường đặc trưng tại các đỉnh 4,3; 6,8; 7,4; 8,6; 10,1; 11,1; 11,9; 12,2; 12,6 và $13,3 \pm 0,2$ độ 2-theta.

- Dihydrat dạng C thu được ở nhiệt độ môi trường bằng phương pháp để dạng khan C trong môi trường không khí có độ ẩm tương đối ít nhất là 60%. Biểu đồ PXRD của dạng dihydrat C có các đường đặc trưng tại các đỉnh 4,2; 6,9; 7,5; 8,4; 9,9; 10,9; 11,7; 12,3; 12,6 và $13,2 \pm 0,2$ độ 2-theta.

Các dạng solvate dạng B khác, không phải là solvat etanol, cũng được điều chế, chẳng hạn, các dạng thu được bằng các dung môi sau: diclometan, diisopropyl ete, n-propanol, isopropanol, toluen, metyl isobutyl keton, tetrahydrofuran, dimethylformamid, etyl axetat, v.v..

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả đầy đủ hơn dưới hình thức các ví dụ sau đây nhưng không được hiểu là sáng chế chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Các điều kiện phân tích thử nghiệm:

Phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC):

Các phép đo được tiến hành trên một dụng cụ phân tích nhiệt DSC2010 T.A. Mẫu được chạy thử nghiệm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 225°C với tốc độ làm nóng 5°C/ phút. Sản phẩm được đặt trong bao nhôm được gấp nếp và lượng sản phẩm được phân tích là nằm trong khoảng từ 2 đến 5 mg. Tốc độ sục khí nitơ không đổi với tốc độ 55 mL/ phút được sử dụng trong buồng lò.

Nhiều xạ bột tia X (PXRD):

Bước phân tích được thực hiện trên một nhiễu xạ kế Panalytical X'Pert Pro có lắp bộ điều tiêu hình học ($\theta - 2\theta$) với chế độ phản chiếu Bragg-Brentano. Sản phẩm phân tích được kết lắng dưới dạng một lớp mỏng trên tinh thể silicon đơn. Một ống đồng đối catốt (45 kV/40 mA) cung cấp bức xạ tới Cu $K\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). Chùm tia này được chuẩn trực bằng cách sử dụng các khe Sollers, các khe này cải thiện đặc tính song song và các khe thay đổi được này hạn chế sự tán xạ. Máy dò X'Celerator

hoàn thiện thiết bị. Biểu đồ ghi lại các đặc tính như sau: quét từ 2 đến 30 độ 2θ , đếm thời gian từ 100 đến 5000 giây mỗi bước với mỗi bước là $0,017^\circ$.

Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier :

Các mẫu rắn được phân tích bằng cách sử dụng quang phổ kế Nicolet Nexus. Bước phân tích này được tiến hành dựa vào sự phản xạ toàn phần tắt dần (Attenuated total reflectance: ATR) sử dụng phụ kiện Smart Orbit mua được từ công ty Thermo (thiết bị ATR tinh thể kim cương phản xạ đơn). Phạm vi quét quang phổ là từ 4000 đến 400 cm^{-1} với độ phân giải 2 cm^{-1} và số lần quét tích lũy là 20.

Ví dụ 1:

Hai thử nghiệm về độ hòa tan của gần 550 mg 4-axetoxyl-2 α -benzoyloxy-5 β , 20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -dimetoxyl-9-oxotax-11-en-13 α -yl (2R,3S)-3-terbutoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat trong 14g dầu trung tính Miglyol 812, Sasol được tiến hành. Máy khuấy từ được vận hành với tốc độ 500 rpm trong 24 giờ ở nhiệt độ môi trường.

Sau một tuần, các mẫu được lọc trong chân không và rửa bằng heptan. Mỗi mẫu được phân tích PXRD để xác nhận các dạng thu được. Sau khi lọc, thu được dạng khan D với lượng nằm trong khoảng từ 300 đến 300mg.

Ví dụ 2:

Gần 3g 4-axetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β , 20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -dimetoxy-9-oxotax-11-en-13 α -yl (2R,3S)-3-*tec*-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat được hòa tan trong hỗn hợp 50 mL etanol và 50 mL Polysocbat 80, pH 3,5. 100 mL nước được bổ sung vào hỗn hợp này và toàn bộ dung dịch được đồng nhất hóa. Sau khi bảo quản trong vòng 48 giờ ở nhiệt độ môi trường, các tinh thể dạng khan D xuất hiện. Lượng sản phẩm kết tinh được thu lại bằng cách lọc là xấp xỉ 2,45g.

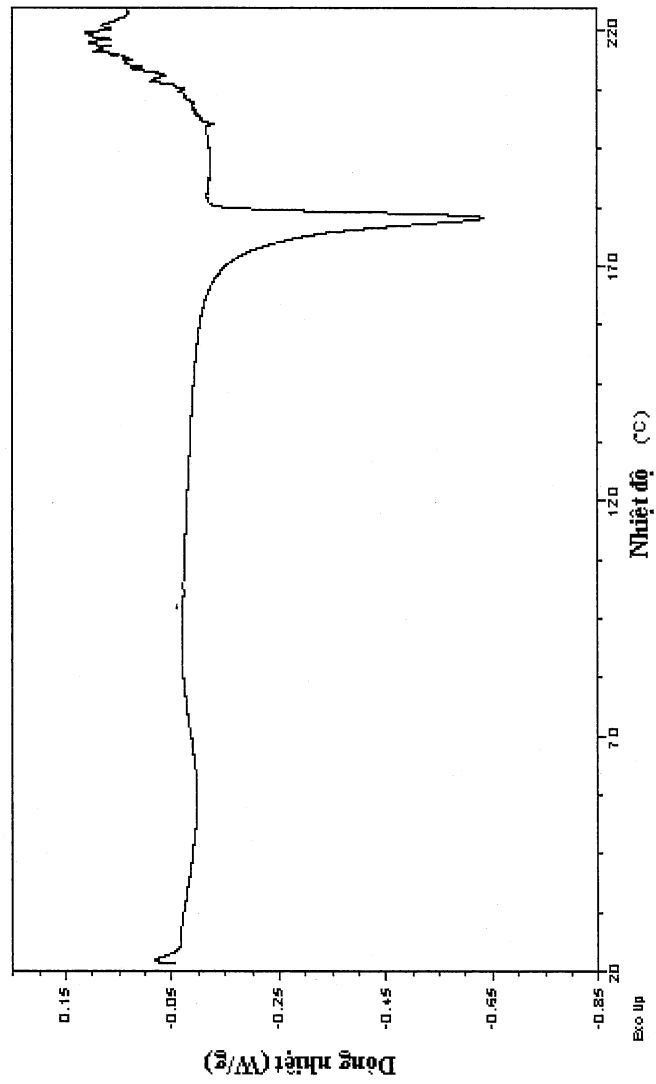
Nghiên cứu về độ bền vững có tính chất so sánh giữa solvat axeton dạng A và dạng khan D. Sự so sánh được thực hiện dựa trên kết quả phân tích PXRD được tiến hành trên dạng A và D ngay sau khi thu được và sau khi để các dạng solvate này ở 40°C trong 1 tháng cho các kết quả sau:

- Dạng A: Quá trình khử solvat một phần xảy ra trong hỗn hợp bao gồm solvat axeton dạng A và dạng khan B.
- Dạng D: không phát hiện thấy có sự thay đổi sau quá trình bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong vòng một tháng.

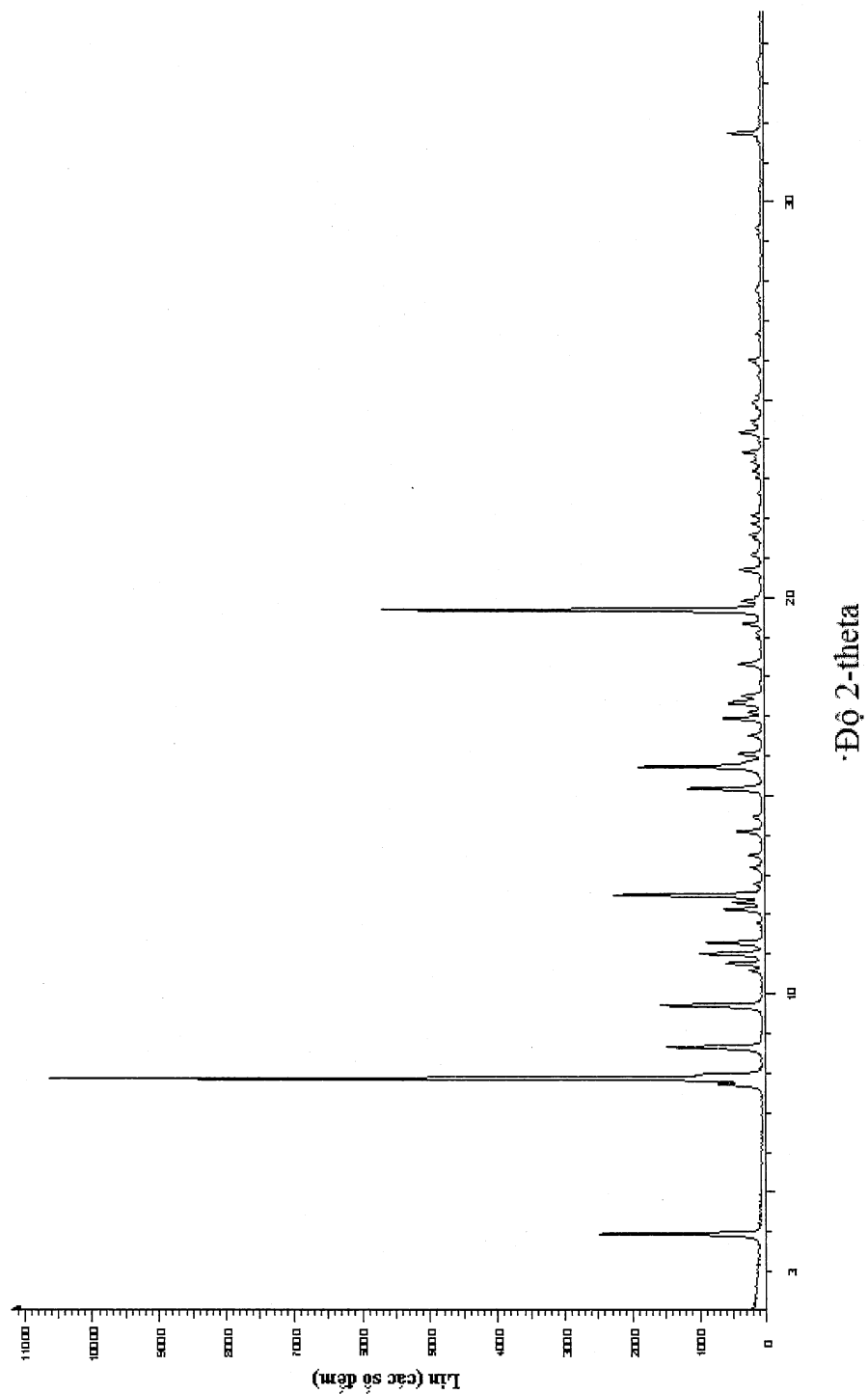
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Etanolat dạng E của 4-axetox-2 α -benzoyloxy-5 β , 20-epoxy-1-hydroxy-7 β ,10 β -dimetox-9-oxotax-11-en-13 α -yl (2R,3S)-3-*tec*-butoxycacbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionat, được đặc trưng ở biểu đồ PXRD có các đường đặc trưng tại các đỉnh 7,1; 8,1; 8,8; 10,2; 10,7; 12,5; 13,2; 13,4; 13,9 và 14,2 $\pm$ 0,2 độ 2-theta.

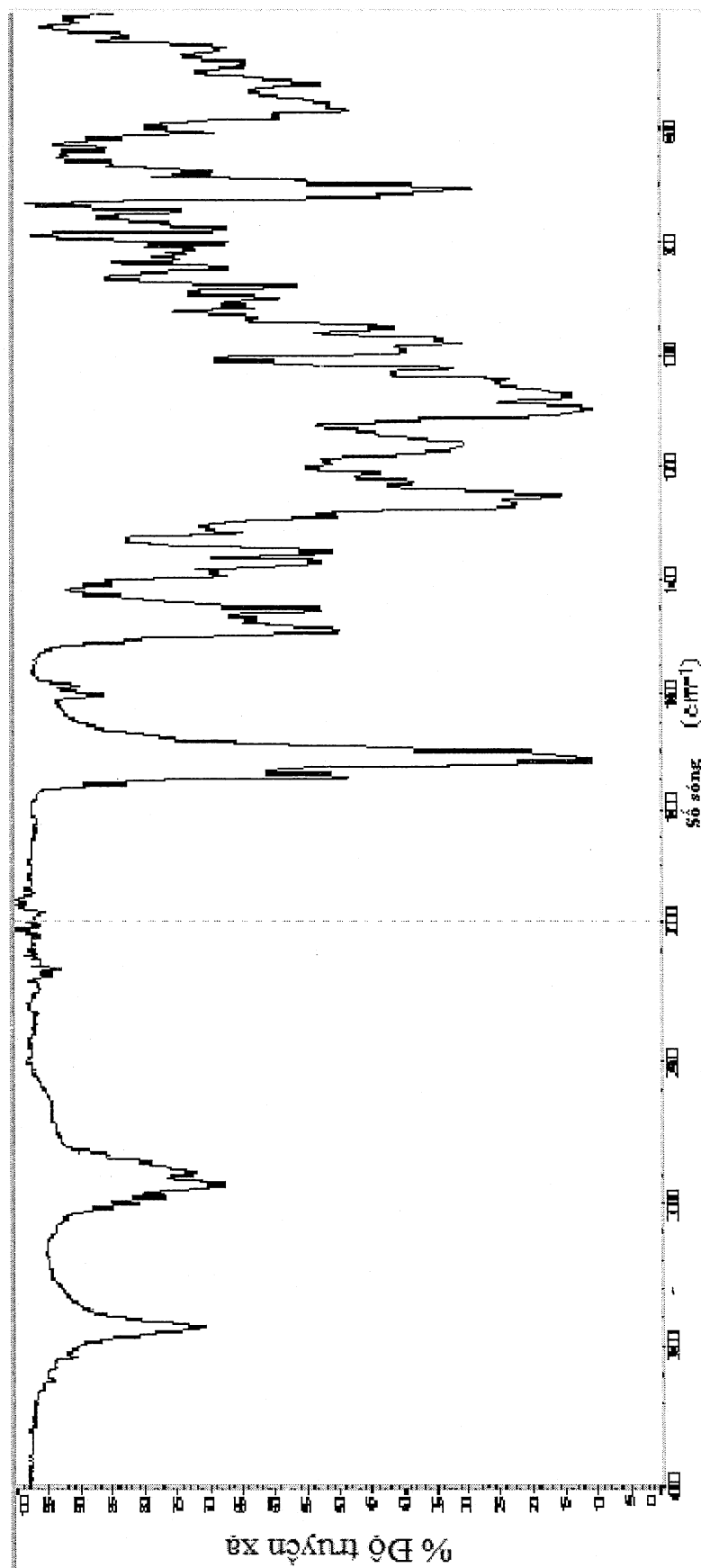
HÌNH 1 – Phổ DSC của dạng khan D



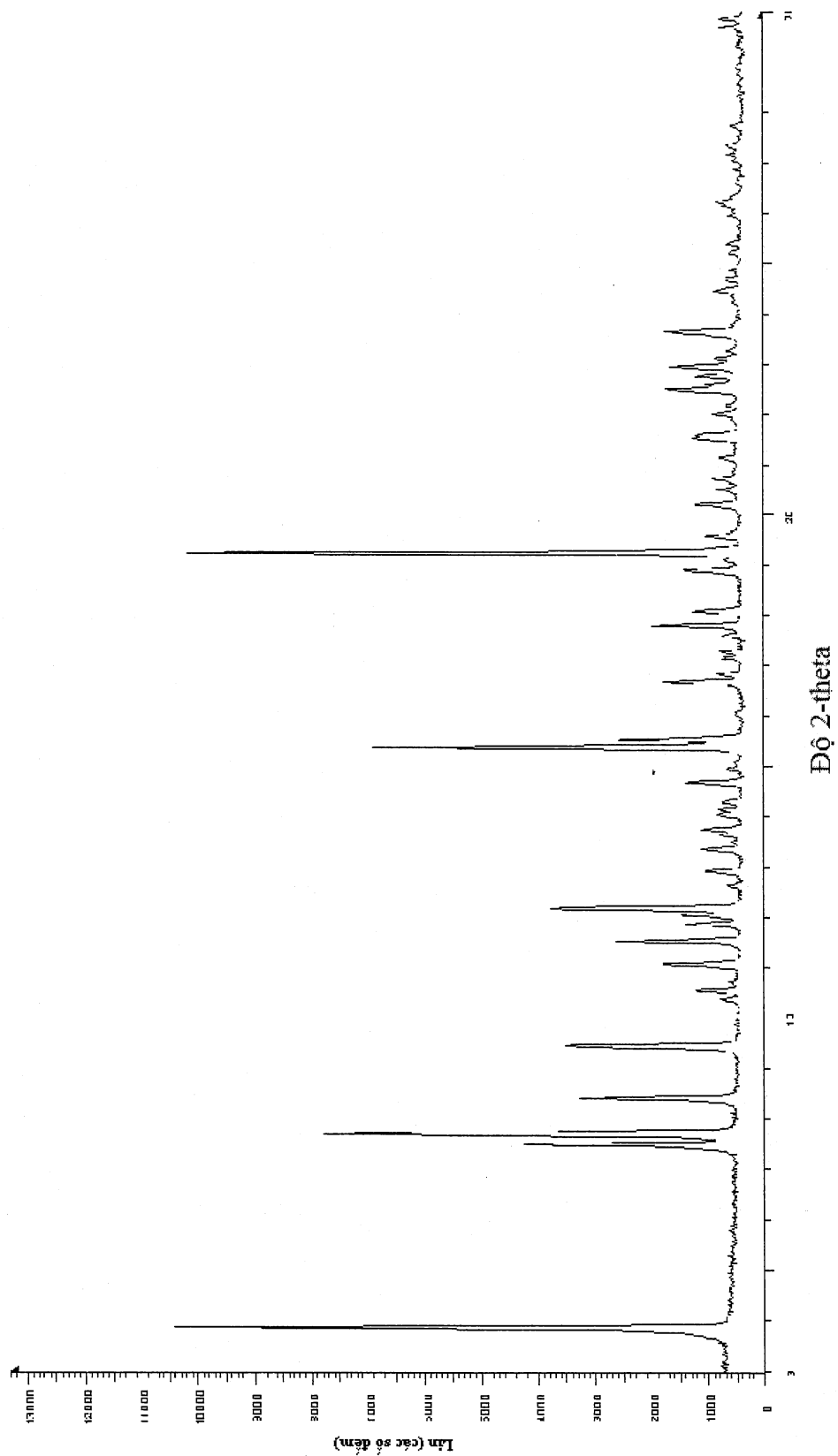
HÌNH 2 – Phổ PXRD của dạng khan D



HÌNH 3 – phổ FTIR của dạng khan D



HÌNH 4 – Phổ PXRD của dạng etanolat D



HÌNH 5 – Phổ PXRD của etanolat dạng E

