



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 524**

51 Int. Cl.:
C07D 493/10 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06009813 .4**
96 Fecha de presentación : **12.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1854799**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.11.2007**

54 Título: **Proceso de preparación de un derivado de taxano.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.08.2011

73 Titular/es: **INDENA S.p.A.**
Viale Ortles, 12
20139 Milano, IT

72 Inventor/es: **Gabetta, Bruno y**
Ciceri, Daniele

74 Agente: **Temño Cenicerros, Ignacio**

ES 2 363 524 T3

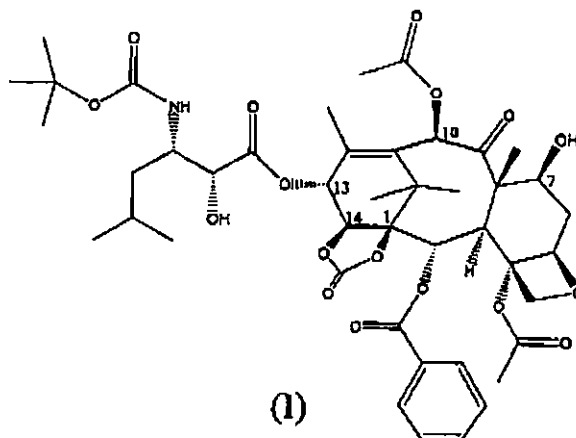
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso de preparación de un derivado de taxano.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados del taxano, en particular a un proceso para la preparación de 13-(N-Boc-β-isobutilserinil)-14-β-hidroxibacatina III-1,14-carbonato (**I**):



Antecedentes de la invención

10 El compuesto (**I**), descrito por primera vez en el documento WO 01/02407, es particularmente activo contra tumores de mama, pulmón, ovario, colon, próstata, riñón y páncreas, también en caso de resistencia a agentes antitumorales conocidos tales como adriamicina, vinblastina y algunos derivados de Pt.

15 Se han comunicado varios métodos sintéticos para la preparación de (**I**), que comprenden el uso de una cadena lateral protegida con oxazolidina, en la bibliografía. En el documento US 6.737.534, primero se protege la 10-desacetilbacatina III, un material de partida fácilmente disponible de las hojas de *Taxus baccata*, en las posiciones 7 y 10, se oxida en la posición 13 y después se hidroxila en la posición 14. Después de ello, se realiza la carbonatación de los grupos vecinos 1,14 hidroxilo para dar el derivado 1,14-carbonato con fosgeno, seguido de reducción del grupo 13-ceto a grupo hidroxilo, y la eliminación de los grupos protectores de las posiciones 7 y 10, para obtener 10-desacetil-14β-hidroxibacatina III-1,14 carbonato, que se acetila selectivamente en el grupo 10-hidroxilo, se convierte en el derivado 7-trietilsililo y se hace reaccionar con ácido (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxifenil)-4-isobutil-1-oxazolidina-5-carboxílico. La eliminación de los grupos protectores trietilsililo y dimetoxibencilideno produce el compuesto (**I**).

20 El documento WO 01/02407 describe dos vías sintéticas para el compuesto (**I**), ambas partiendo de 14β-hidroxio-10-desacetilbacatina III, un constituyente de las hojas de *Taxus wallichiana*. La primera, mencionada como proceso (A), comprende las siguientes etapas:

(a) la conversión de 14β-hidroxio-10-desacetilbacatina III en el derivado 7-trietilsililo;

(b) la carbonatación de los grupos 1,14 hidroxilo;

25 (c) la acetilación del grupo 10-hidroxilo;

(d) la reacción del producto de la etapa (c) con ácido (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxifenil)-4-isobutil-1-oxazolidina-5-carboxílico;

(e) la escisión de los grupos trietilsililo y dimetoxibencilideno del producto de la etapa (d).

La segunda, mencionada como proceso (B), comprende las siguientes etapas:

30 (a) la acetilación del grupo 10-hidroxilo de la 14β-hidroxio-10-desacetilbacatina III;

(b) la carbonatación de los grupos 1,14 hidroxilo;

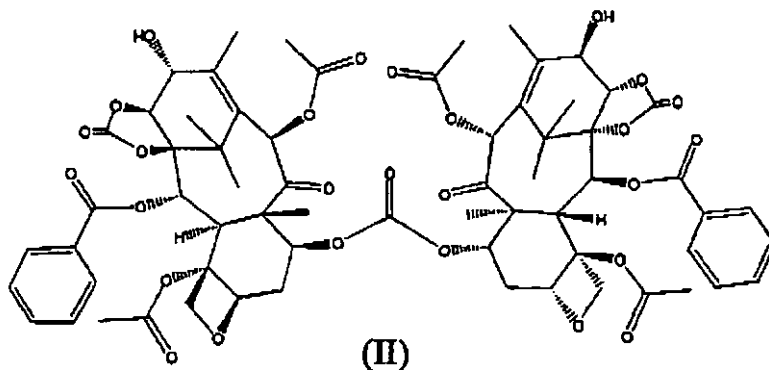
(c) la sililación del grupo 7-hidroxilo;

(d) la reacción del producto de la etapa (c) con ácido (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxifenil)-4-isobutil-1-oxazolidina-5-carboxílico;

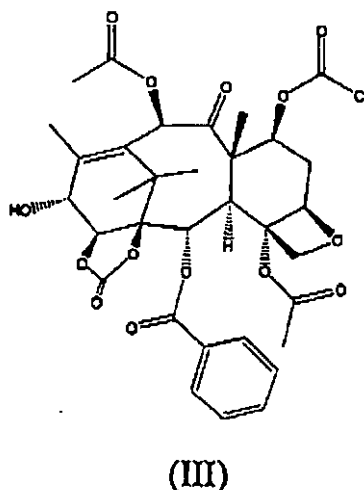
35 (e) la escisión de los grupos trietilsililo y dimetoxibencilideno del producto de la etapa (d).

En el proceso B, la realización de la acetilación del grupo 10-hidroxilo antes de proteger la posición 7 permite evitar la formación de una mezcla de regioisómeros en las posiciones 7 y 10, que siempre sucede en el proceso A, donde la acetilación se realiza después de la protección del grupo 7-hidroxilo. Por lo tanto, el proceso B es ventajoso

- 5 sobre el proceso A porque es altamente regioselectivo. Sin embargo, aumentar a escala el proceso B a una escala multi-kilo es engorroso porque, por el bien de la seguridad, no pueden cargarse grandes cantidades de fosgeno en un reactor, por tanto la etapa (b') no puede realizarse añadiendo 14 β -hidroxi-10-desacetilbaccatina III al fosgeno. Si en su lugar el fosgeno se burbujea en una solución de 14 β -hidroxi-10-desacetilbaccatina III, se forma una cantidad relevante (aproximadamente el 7%) de impureza (II).



La formación de (II) se debe al hecho de que también el grupo 7-hidroxi es reactivo al fosgeno, dando lugar al compuesto (III).



- 10 Por tanto, cuando se realiza la carbonatación a gran escala y se burbujea fosgeno en el reactor, el compuesto (III) reacciona con 14 β -hidroxi-10-desacetilbaccatina III, conduciendo a (II).

Esta impureza también se forma cuando se realiza el proceso (B) a una escala más pequeña, pero en cantidades inferiores al 0,4%.

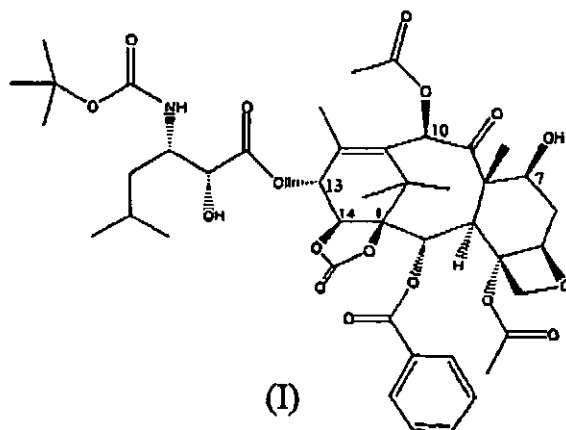
- 15 Debido a la estrecha similitud de estructura con 14 β -hidroxi-10-desacetilbaccatina III-1,4 carbonato, el compuesto (II) puede eliminarse solamente a través de cromatografía en columna, disminuyendo de este modo el rendimiento y aumentando el coste del proceso, especialmente a una escala industrial.

- 20 Un inconveniente adicional del proceso B recae sobre el hecho de que el fluoruro de trietilsililo que se forma después de la eliminación del grupo TES no puede eliminarse completamente por cristalización y es necesaria cromatografía en columna a baja presión para obtener un producto final que cumpla los requisitos de pureza de los productos farmacéuticos. Sin embargo, es bien sabido que a una escala industrial la cromatografía en columna a baja presión es engorrosa, cara y tiene problemas con la manipulación y destrucción de la sílice contaminada con materiales tóxicos.

Descripción de la invención

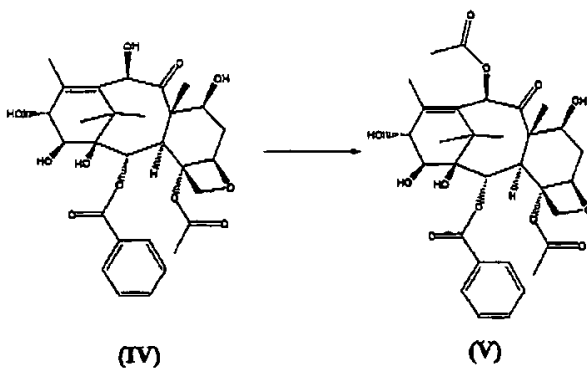
- 25 Ahora se ha descubierto que los inconvenientes mencionados anteriormente pueden superarse realizando la etapa (b') con bis(triclorometil)carbonato en lugar de fosgeno y realizando la etapa (c') con cloruro de tricloroacetilo en lugar de cloruro de trietilsililo.

Por consiguiente, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

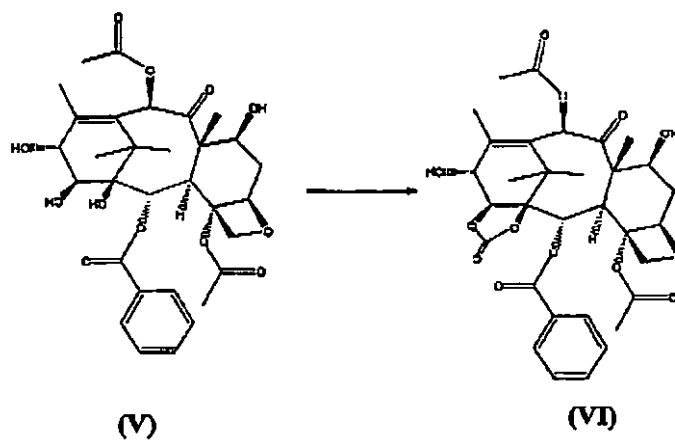


que comprende las siguientes etapas:

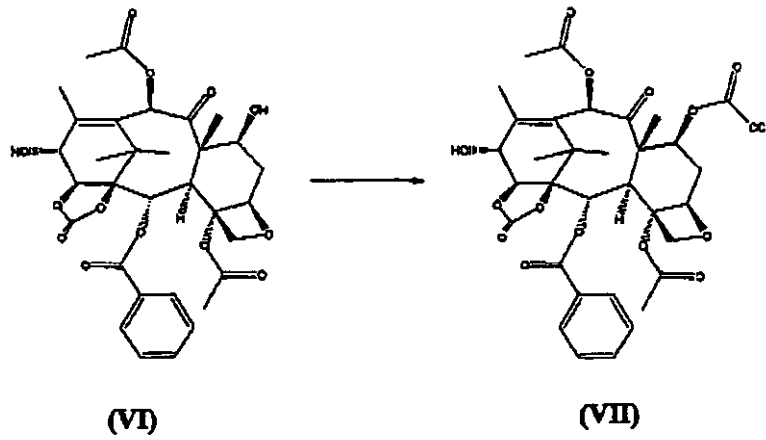
a) la acetilación del grupo 10-hidroxi de 14β-hidroxi-10-desacetilbacatina III (IV)



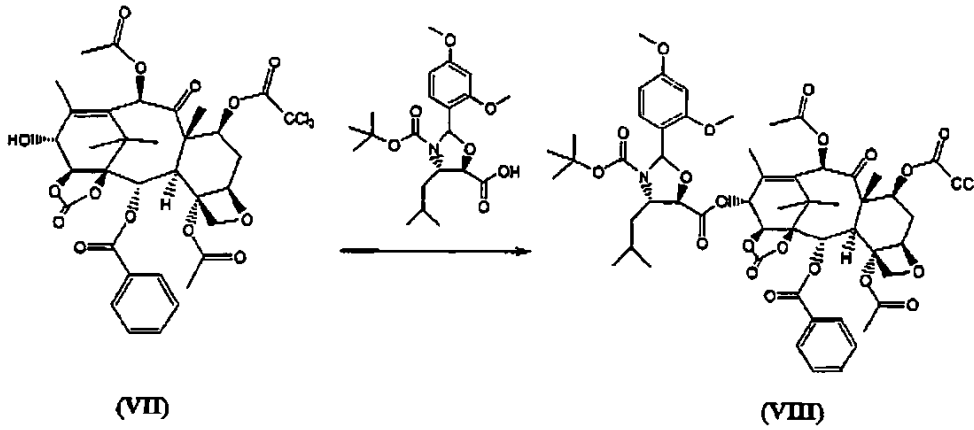
5 b) la reacción de (V) con bis(triclorometil)carbonato para producir el derivado 1,14 carbonato (VI)



c) la reacción de (VI) con cloruro de tricloroacetilo para producir (VII)

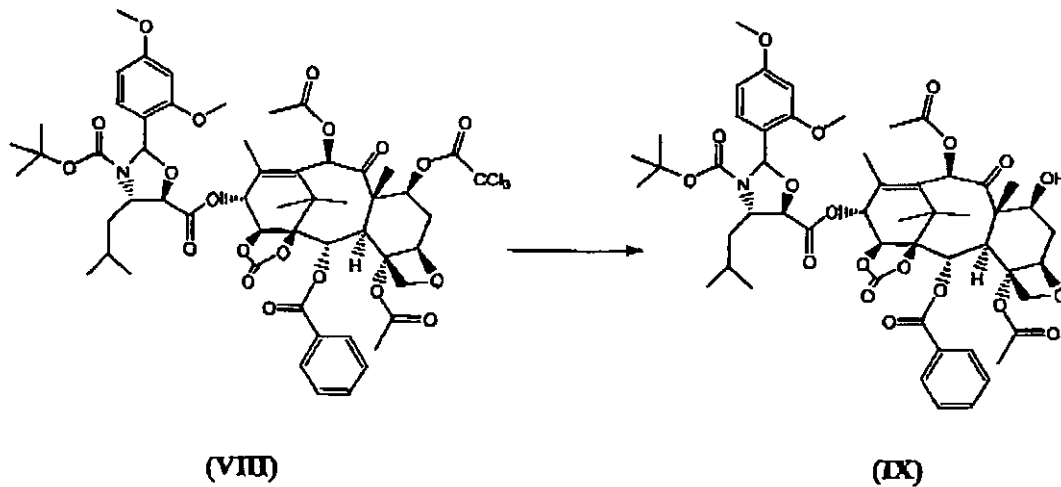


d) la reacción de (VII) con ácido (4S,5R)-N-Boc-2-(2,4-dimetoxifenil)-4-isobutil-1-oxazolidina-5-carboxílico, para producir (VIII)

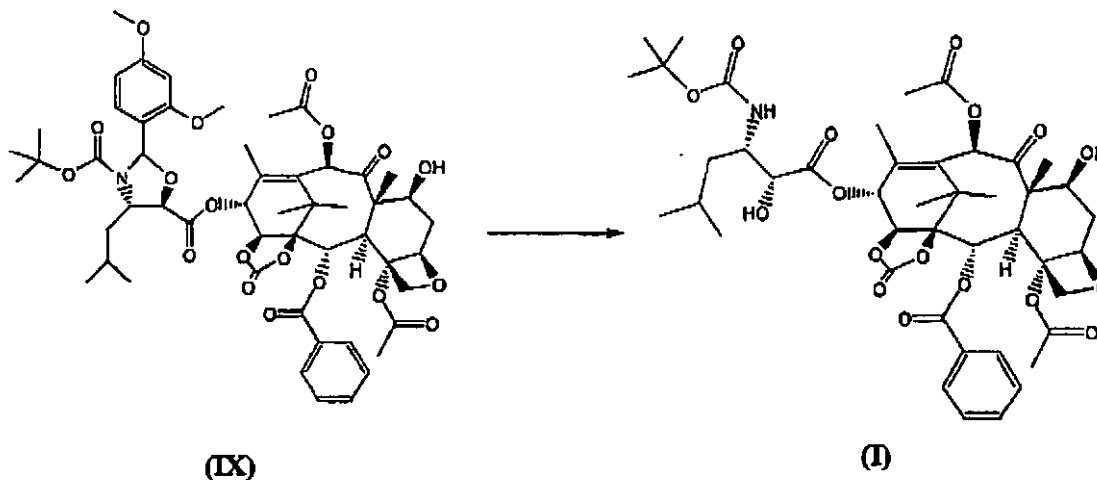


5

e) la eliminación del grupo protector tricloroacetilo con álcali, preferiblemente hidróxido de amonio, del compuesto (VIII)



f) la eliminación del grupo protector dimetoxibencilideno del compuesto (IX)



De acuerdo con una realización preferida de la invención, la acetilación de la posición 10 (etapa a) se realiza con anhídrido acético en presencia de sales de cerio, escandio, o iterbio, preferiblemente $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$. La etapa b) se realiza con bis(triclorometil)carbonato en diclorometano a 0°C en presencia de una base, preferiblemente piridina. La etapa c) se realiza usando cloruro de tricloroacetilo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, en presencia de una base, preferiblemente piridina a -10°C . El ácido (4*S*,5*R*)-*N*-Boc-2-(2,4-dimetoxifenil)-4-isobutil-1-oxazolidina-5-carboxílico para su uso en la etapa (d') puede prepararse como se describe en el documento WO 01/02407. La etapa d) se realiza en un disolvente apolar anhidro, preferiblemente diclorometano, en presencia de una base, preferiblemente 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y de un agente de condensación, tal como dicitohexilcarbodiimida (DCC), produciendo un producto que, después de la cristalización, tiene una pureza mayor del 98,5%. El grupo tricloroacetilo en la posición 7 puede eliminarse con hidróxido de amonio en un disolvente dipolar aprótico tal como acetonitrilo o *N*-metilpirrolidona y aislarse a través de precipitación en agua para dar un producto con una pureza de no menos del 98,5%. Finalmente, el producto de la etapa e) se trata con HCl metanólico. El compuesto (I) después se cristaliza en acetato de etilo y posteriormente en acetona/hexano para producir un sólido con una pureza de no menos del 99,9%.

Por lo tanto, el uso de bis(triclorometil)carbonato en la etapa b) es ventajoso porque evita la formación de la impureza (II). El uso de cloruro de tricloroacetilo como grupo protector en el intermedio (VII) permite obtener un compuesto de fórmula (VIII), que cristaliza fácilmente en metanol con una pureza mayor del 98,5%, mientras que el análogo 7-trietilsililo no lograba cristalizar en diferentes disolventes. De forma más importante, la tricloroacetamida que se forma después de la desprotección de la posición 7 se elimina de forma eficaz del compuesto (IX) por tratamiento con hidróxido de amonio, debido a su solubilidad en una mezcla de agua y acetonitrilo o *N*-metilpirrolidona. Por tanto, después de la escisión del grupo dimetoxibencilideno y la cristalización, se obtiene el compuesto (I) con una pureza de no menos del 99,9%.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención en mayor detalle.

25 EJEMPLOS

Ejemplo 1

14β-Hidroxi-bacatina III (V) (etapa a)

Se suspendió 14β-hidroxi-10-desacetilbacatina III (VII) (10 kg) en THF (45 l) y se añadió $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$ (0,5 kg). Se añadió anhídrido acético (6,6 kg) durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se inactivó por la adición de agua (10 l). El THF se retiró por destilación al vacío y el residuo se secó hasta que el contenido de agua fuera menor al 10%, después se cristalizó en acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,2 kg, rendimiento del 85%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,02 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,78 (ddd, 1H), 1,99 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,46 (ddd, 1H), 3,43 (OH, s), 3,73 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,35 (dd, 1H), 4,60 (dd, 1H), 4,91 (dd, 1H), 5,73 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,52 (dt, 2H), 8,06 (d, 2H).

Ejemplo 2

14β-Hidroxi-bacatina III-1,14-carbonato (VI) (etapa b)

Se disolvió 14β-hidroxi-bacatina III (VIII) (5,0 kg) en una mezcla de diclorometano (48,0 l) y piridina (8,0 kg). La mezcla de reacción se enfrió a -10°C y se añadió una solución de bis(triclorometilcarbonato) (5,4 kg) en diclorometano (32,0 l) durante 30 minutos. La reacción se interrumpió por la adición de una solución de carbonato sódico (11,9 kg) disuelto en agua (55,0 l) y la mezcla bifásica resultante se agitó durante 1 hora, después se diluyó con agua. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con diclorometano (23,8 l). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con ácido clorhídrico al 20% (40 l), después con agua (30,0 l) y con salmuera (40 l). La parte del disolvente se retiró por destilación al vacío y la solución del compuesto del título (VI) se usó directamente en la siguiente etapa.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,24 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,56 (OH, s), 1,75 (s, 3H), 1,92 (ddd, 1H), 2,13 (d, 3H), 2,60 (ddd, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,82 (OH, 1H), 3,76 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,83 (d, 1H), 5,01 (dd, 1H), 5,09 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,52 (t, 2H), 8,06 (d, 2H).

Ejemplo 3

5 7-Tricloroacetil-14-hidroxibaccatina III-1,14 carbonato (VII) (etapa c)

10 A la solución de la etapa previa se le añadió piridina (2 l) y se enfrió hasta -10°C. Se añadió cloruro de tricloroacetilo (1,6 kg) durante 15 minutos manteniendo la temperatura entre -10 y 0°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La reacción se interrumpió por la adición de una solución de NaHSO₄ (2 kg) en agua (20 l). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con diclorometano (2 l). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a un pequeño volumen y se añadió tolueno (20 l). El disolvente se retiró por destilación a presión atmosférica hasta que el frente de destilación alcanzó una temperatura de 110°C. Al enfriarse, el compuesto del título cristalizó en forma de un sólido blanco, que se retiró por filtración y se secó al vacío. (4,96 kg, rendimiento de dos etapas del 85%).

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,20 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,03 (ddd, 1H), 2,17 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,71 (ddd, 1H), 3,02 (d, OH), 3,91 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 5,00 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 5,71 (dd, 1H), 6,17 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,66 (t, 1H), 8,04 (d, 2H).

Ejemplo 4

(7-Tricloroacetil)-13-(N-Boc-2-(2,4-dimetoxifenil)-4-isobutil-5-oxazolidinil)-14β-hidroxibaccatina-1,14-carbonato (VIII) (etapa d)

20 Se añadieron 7-tricloroacetil-14-hidroxibaccatina III-1,14 carbonato (IV) (4,96 kg) y dimetilaminopiridina (DMAP) (100 g) a una solución de ácido (4S,5R)-N-Boc-(2,4-dimetoxifenil)-4-isobutil-1-oxazolidina-5-carboxílico (4,0 kg) en diclorometano (60 l). La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se le añadió una solución de dicitclohexilcarbodiimida (2,5 kg) en diclorometano (18 l) durante 30 minutos para dar una suspensión blanca que se agitó durante 3 horas. El DCU se retiró por filtración y se lavó con diclorometano (4 l). La solución resultante se lavó a su vez con un tampón fosfato pH 3,5 (100 l) y salmuera (50 l) y se le añadió metanol, que dio lugar a la cristalización del compuesto del título (VIII), que se secó al vacío a 60°C (rendimiento: 6,9 kg, 92%).

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,10 (d, 6H), 1,33 (s, 2H), 1,37 (s, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 2,04 (ddd, 1H), 2,16 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,68 (ddd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,26 (d, 1H), 4,36 (d, 3H), 4,63 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,46 (s, 3H), 6,50 (t, 1H), 6,50 (d, 2H), 6,53 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,64 (t, 2H), 8,03 (d, 2H).

Ejemplo 5

13-(N-Boc-2-(2,4-dimetoxifenil)-4-isobutil-5-oxazolidinil)-14β-hidroxibaccatina-1,14-carbonato (IX) (etapa e)

35 Se disolvió (7-tricloroacetil)-13-(N-Boc-2-(2,4-dimetoxifenil)-4-isobutil-5-oxazolidinil)-14β-hidroxibaccatina-1,14-carbonato (VIII) (6,9 kg) en N-metilpirrolidona (11 l). Se añadió una solución de amoniaco 2 M en metanol (293 ml) a la mezcla de reacción durante 10 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se añadió durante 1 hora a agua (110 l) y se agitó durante 30 minutos. El producto se retiró por filtración y se lavó con agua (50 l). El compuesto del título (IX) se secó a 60°C al vacío (6,14 kg, 99%).

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,09 (d, 6H), 1,30 (s, 3H), 1,37 (s, 12H), 1,72 (s, 3H), 1,79 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 2,04 (d, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,23 (d, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,47 (t, 2H), 7,61 (t, 2H), 8,01 (d, 1H).

Ejemplo 6

13-(N-Boc-4-isobutil-5-oxazolidinil)-14β-hidroxibaccatina-1,14-carbonato (I) (etapa f)

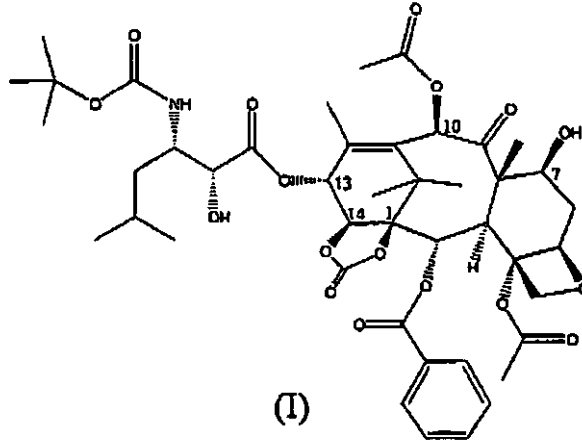
45 Se disolvió 13-(N-Boc-2-(2,4-dimetoxifenil)-4-isobutil-5-oxazolidinil)-14β-hidroxibaccatina-1,14-carbonato (IX) (6,1 kg) en CH₂Cl₂ (20 l). La solución se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota a una solución a 0°C de HCl 0,5 M en metanol (12 l) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

50 La mezcla de reacción se vertió en una mezcla bifásica vigorosamente agitada de CH₂Cl₂ (27 l) y NaHCO₃ acuoso (0,6 kg en 21 l de agua), manteniendo el pH entre 6 y 7 durante la adición. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ (2X2 l). La fase orgánica se evaporó a 18 l y se añadió EtOAc (18 l) y la solución se redujo de nuevo hasta un volumen de 18 l. La solución se dejó cristalizar durante una noche. El sólido se retiró por filtración y se lavó con EtOAc (7 l). El filtrado se secó durante una noche al vacío a 40°C (4,53 kg). El sólido blanco seco se disolvió a 40°C en acetona (20 l) y se precipitó con n-hexano (40 l). La mezcla se dejó cristalizar a temperatura ambiente durante una noche. El producto se retiró por filtración, se lavó con n-hexano y se secó al vacío, para obtener 3,75 kg con una pureza del 99,9%.

55 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 0,95 (d, 3H), 0,96 (d, 3H), 1,21 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,43 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,87 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,52 (ddd, 1H), 3,68 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,72 (NH, d), 4,84 (d, 1H), 4,91 (dd, 1H), 6,09 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 8,01 (m, 2H).

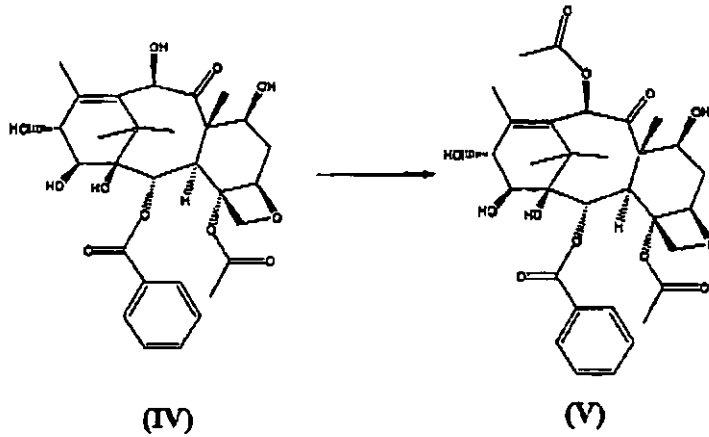
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de 13-(N-Boc-β-isobutilserinil)-14-β-hidroxibacatina III-1,14-carbonato (I)

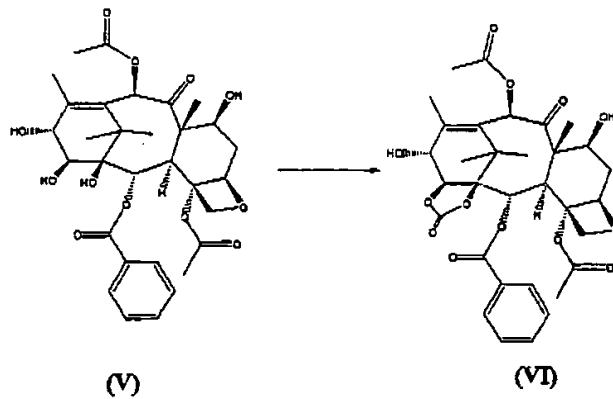


que comprende las siguientes etapas:

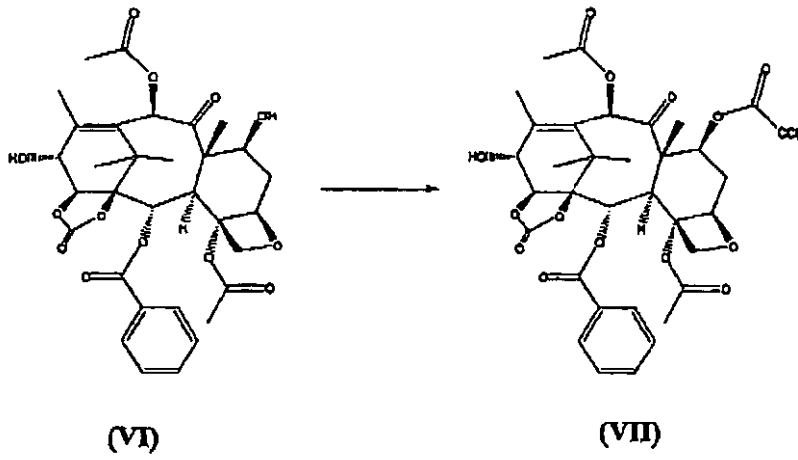
- 5 a) la acetilación del grupo 10-hidroxi de 14β-hidroxi-10-desacetilbacatina III (IV)



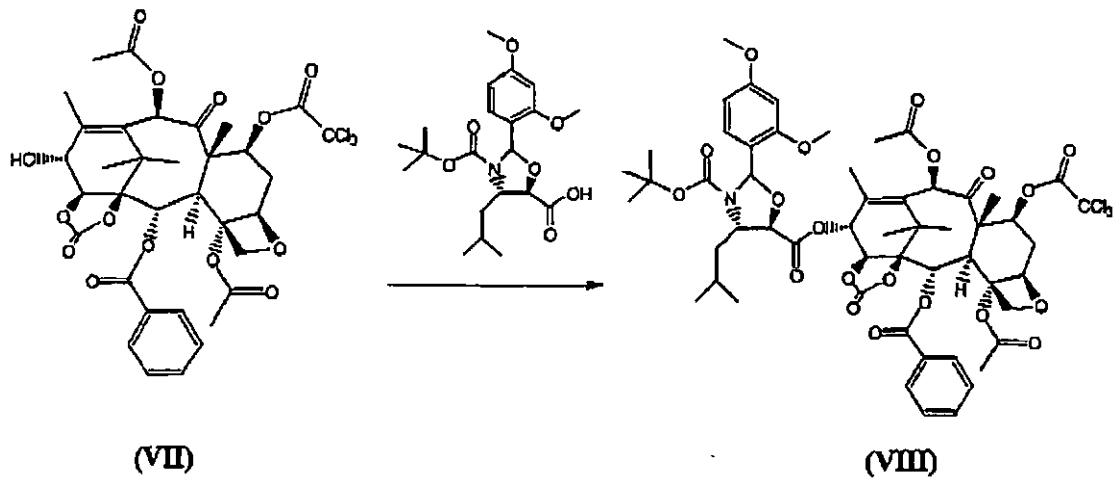
- b) la reacción de (V) con bis(triclorometil)carbonato para producir el derivado 1,14 carbonato (VI)



c) la reacción de (VI) con cloruro de tricloroacetilo para producir (VII)

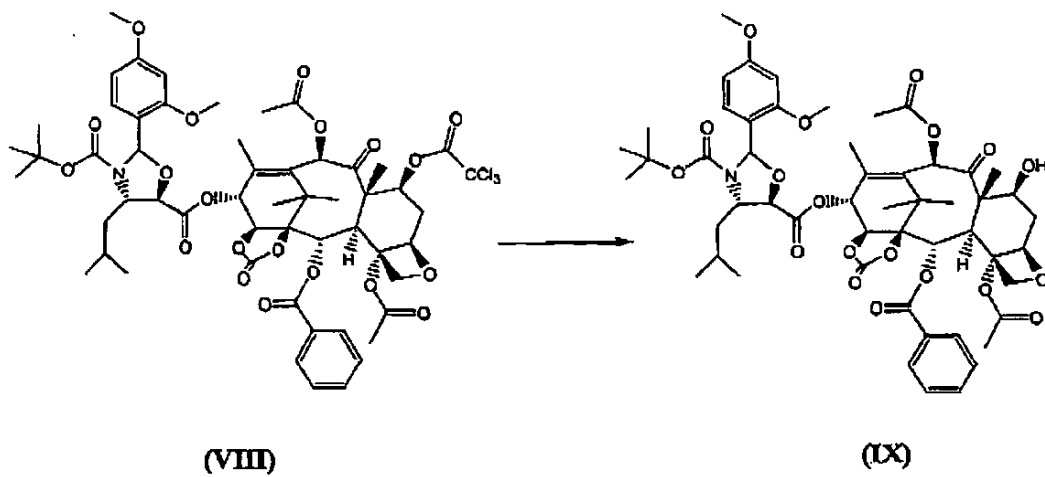


la reacción de (VII) con ácido (4*S*,5*R*)-*N*-Boc-2-(2,4-dimetoxifenil)-4-isobutil-1-oxazolidina-5-carboxílico, para producir (VIII)

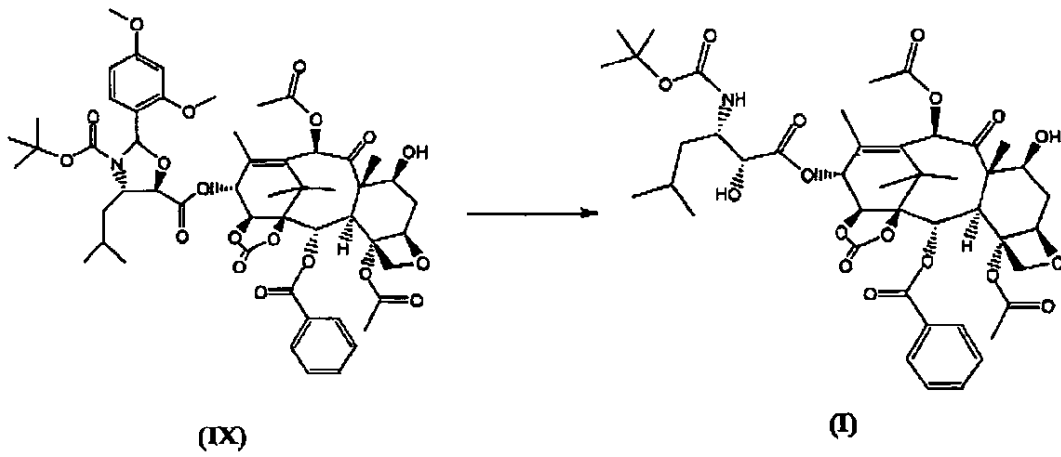


5

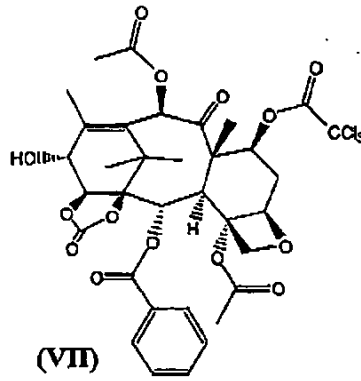
d) la eliminación del grupo protector tricloroacetilo con álcali del compuesto (VIII)



e) la eliminación del grupo protector dimetoxibencilideno del compuesto (IX)



2. Un compuesto de fórmula (VII):



5 3. Un compuesto de fórmula (VIII):

