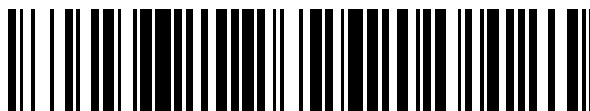


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 162**

51 Int. Cl.:
C07D 305/14 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02764721 .3**
96 Fecha de presentación: **18.07.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1436277**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2004**

54 Título: **UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1,14-CARBONATO DE 14BETA-HIDROXI-BACCATINA III.**

30 Prioridad:
19.10.2001 IT MI20010218

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.03.2012

73 Titular/es:
INDENA S.P.A.
VIALE ORTLES, 12
20139 MILANO, IT

72 Inventor/es:
BOMBARDELLI, Ezio;
FONTANA, Gabriele;
GELMI, Maria, Luisa y
POCAR, Donato

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 376 162 T3

DESCRIPCIÓN

Un procedimiento para preparar 1,14-carbonato de 14 β -hidroxi-baccatina III

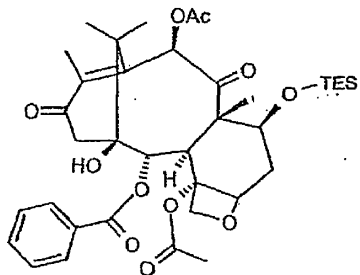
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar 1,14-carbonato de 14 β -hidroxi-baccatina III. El producto obtenido con el procedimiento de la invención se puede usar para preparar nuevos derivados de taxano con actividad antitumoral.

Los taxanos son una de las clases más importantes de agentes antitumorales desarrollados en los últimos años. El paclitaxel es un complejo diterpénico obtenido de la corteza de *Taxus brevifolia* y se considera uno de los medicamentos principales para la terapia del cáncer. Actualmente, se está llevando a cabo una amplia búsqueda de nuevos derivados de taxano que tengan una actividad farmacológica superior y mejor perfil farmacocinético. Un procedimiento específico se refiere a derivados de baccatina III modificada de diferentes formas con respecto a la estructura original. Los ejemplos de dichos compuestos están representados por los derivados de 14 β -hidroxi-baccatina III descritos en los documentos US 5705508, WO 97/43291, WO 96/36622. Actualmente, los derivados de 1,14-carbonato de 14 β -hidroxi-desacetilbaccatina III se preparan a partir del precursor 14 β -hidroxi-desacetilbaccatina III, que es un compuesto natural que se puede obtener en pequeñas cantidades por extracción de las hojas de *Taxus wallichiana*, como se describe en el documento EP 559019. El documento WO 02/12215, publicado después de la fecha de prioridad reivindicada, describe un procedimiento para preparar derivados de baccatina III partiendo de la 14 β -hidroxi-10-desacetil-baccatina III. Existe una gran necesidad de nuevos procedimientos para la preparación fácil y eficaz de cantidades grandes de 1,14-carbonato de 14 β -hidroxi-baccatina III, y por consiguiente de derivados del mismo.

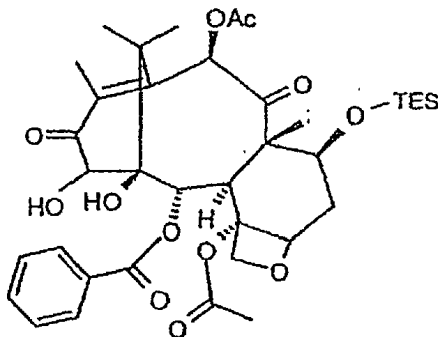
Ahora se ha encontrado que el 1,14-carbonato de 14 β -hidroxi-baccatina III se puede preparar por un procedimiento que parte de la 13-cetobaccatina III, compuesto que se puede obtener fácilmente a partir de la 10-desacetilbaccatina III, que a su vez se puede aislar fácilmente en cantidades grandes de las hojas de *Taxus baccata*, contrariamente a la 14 β -hidroxi-baccatina III.

Por lo tanto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar el 1,14-carbonato de 14 β -hidroxi-baccatina III, que comprende las siguientes etapas:

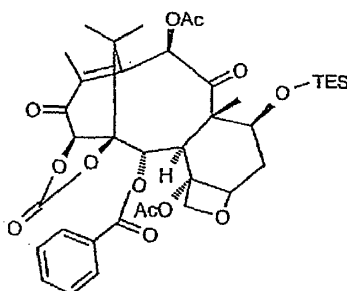
a. tratamiento de la 7-trietilsilil-13-cetobaccatina III de fórmula



con bases y agentes de oxidación adecuados, para dar la 7-trietilsilil-13-ceto-14-hidroxi-baccatina III:



b. carbonatación de los hidroxilos en 1 y 14 para dar el 1,14-carbonato de 14 β -hidroxi-7-trietilsilil-13-ceto-baccatina III:



c. reducción de la cetona en la posición 13 y escisión del grupo protector en 7.

La 13-cetobaccatina III de partida está convenientemente protegida en la posición 7 con un grupo protector adecuado, preferiblemente seleccionado de éteres de sililo (preferiblemente éter de trietilsililo). La etapa a) se lleva a cabo por tratamiento con una base adecuada, en particular t-butoxido potásico (t-BuOK) o bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDs). La reacción se puede llevar a cabo de -40 a -78°C. Los disolventes adecuados para esta reacción son éteres, tales como el tetrahidrofurano o el éter dietílico, en particular mezclados con hexametildisfosforamida (HMPA) o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona (DMPU). Después, el enolato se trata con un agente oxidante, tal como derivados de oxaziridina (en particular N-bencenosulfonil-fenil-oxaziridina, N-bencenosulfonil-m-nitrofenil-oxaziridina y canforsulfoniloxaziridina) para proporcionar el derivado 13-ceto-14-hidroxi-baccatina III protegido en 7.

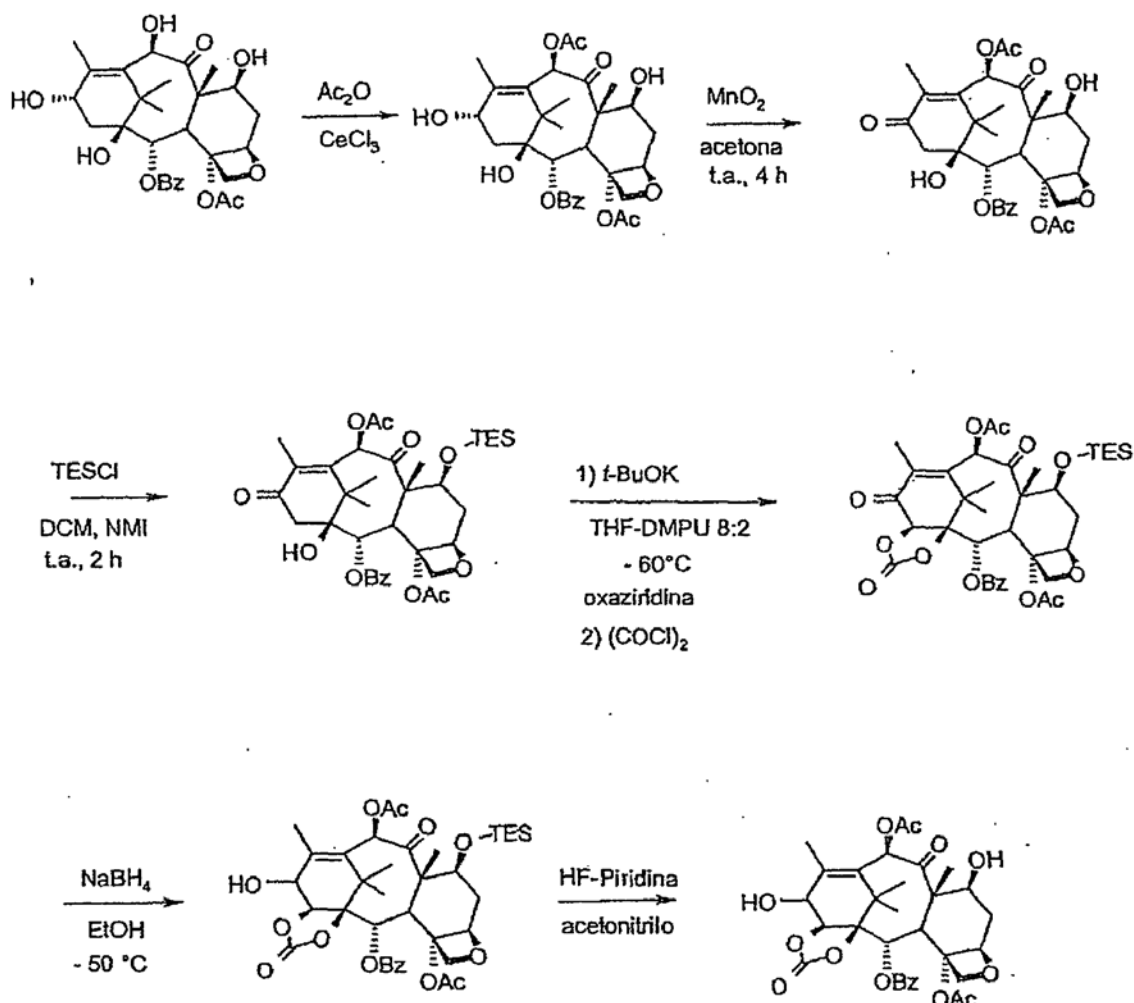
La etapa b) después se lleva a cabo por tratamiento con un agente de carbonilación (por ejemplo, carbonildiimidazol o fosgeno) en condiciones descritas normalmente en la bibliografía, para proporcionar el derivado 1,14-carbonato. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente en disolventes inertes, preferiblemente éteres o disolventes clorados, en presencia de una base (preferiblemente piridina o trietilamina), a una temperatura en el intervalo de -40°C a temperatura ambiente. La reacción se puede llevar a cabo en el material de partida puro y en el producto bruto de la etapa previa.

La reducción del carbonilo en la posición 13 en la etapa c) se lleva a cabo fácilmente con borohidruro de sodio en etanol a una temperatura normalmente en el intervalo de -20 a -50°C, y se completa en 2-6 horas. La reacción también se puede llevar a cabo en metanol, isopropanol o en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano. El agente de reducción se puede usar en cantidad estequiométrica, aunque preferiblemente se usa un exceso de hidruro. La reducción también se puede realizar con otros hidruros, preferiblemente borohidruro de tetrabutilamonio, borohidruro de litio, triacetoxiborohidruro de sodio, en condiciones conocidas en la técnica.

La protección en la posición 7 se elimina en condiciones que dependen del grupo protector usado. Por ejemplo, si el grupo protector en la posición 7 es un éter de trietilsililo, se puede usar satisfactoriamente la hidrólisis con ácido clorhídrico en metanol o ácido fluorhídrico y piridina en acetonitrilo.

La 13-ceto-baccatina III se puede preparar de forma conveniente por oxidación de la baccatina III. La oxidación de la baccatina III se puede llevar a cabo con ozono, o con dióxido de manganeso en disolventes apróticos tales como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, acetona, acetato de etilo. La reacción se puede llevar a cabo a 0°C-60°C, más preferiblemente a temperatura ambiente.

El procedimiento de la invención se resume en el siguiente esquema:



El siguiente ejemplo ilustra mejor la invención.

Las abreviaturas usadas son las siguientes:

AcOEt = acetato de etilo; TES = trietilsililo; TESCl = cloruro de trietilsililo; DCM = diclorometano, THF = tetrahidrofurano.

Ejemplo

a) 13-Ceto-baccatina III

Se disolvió la baccatina III (150 g, 0,25 mol) en acetona (1,43 litros). Se añadió dióxido de manganeso (450 g) disponible en el comercio, en tres porciones con agitación fuerte. Después de desaparecer el producto de partida (4 h) la suspensión se filtró y el disolvente se separó por evaporación. El producto bruto se suspendió en AcOEt (100 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h, y después se añadió c-hexano (100 ml). El compuesto del título se obtuvo de las aguas madre, tras evaporación del disolvente, en forma de un sólido blanco (140 g, 95%).

b) 7-TES-13-ceto-baccatina III

La 13-ceto-baccatina III (5 g, 8,5 mmol), TESCl (3,6 ml, 21,4 mmol, 2,5 eq) y N-metilimidazol (2,73 ml, 34,3 mmol, 4 eq) se disolvieron en DCM anhidro (25 ml). La disolución se dejó con agitación durante 1,5 h y después se inactivó vertiéndola lentamente en NaHSO₄ 2 M (25 ml). La capa acuosa se lavó, se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera (2 x 20 ml). La disolución orgánica se secó sobre sulfato sódico para dar 4,7 g del compuesto del título, suficientemente puro para la siguiente etapa. P.f.: 212°C. TLC: cHex-AcOEt 1:1, Ref=0,57. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0,58-0,66 (m, 6H, Si-CH₂); 0,90-0,98 (t, J=8,4, 9H, CH₂CH₃); 1,21 (s, 3H, 17-Me); 1,27 (s, 3H, 16-Me); 1,69 (s, 3H, 19-Me); 1,83-1,96 (m, 1H, 6-H); 2,20 (s, 3H, 18-Me); 2,21 (s, 3H, 10-OAc); 2,25 (s, 3H, 4-OAc); 2,48-2,65 (m, 1H, 6-H); 2,81 (ABq, 2H, 14-H); 3,93 (d, J=6,6, 1H, 3-H); 4,25 (ABq, 2H, 20-H); 4,51 (dd, J=10,6, 7,0, 1H, 7-H); 4,94 (d, J=7,7, 1H, 5-H); 5,72 (d, J=7,0, 1H, 2-H); 6,61 (s, 1H, 10-H); 7,52 (t, J=6,2, 2H, Bz); 7,64 (t, J=6,2, 1H, Bz); 8,10 (dd, J=7,4, 1,1, 2H, Bz).

c) 14-Hidroxi-7-TES-13-ceto-baccatina III

La 7-TES-13-ceto-baccatina III (670 mg, 0,96 mmol) se disolvió en una mezcla de THF anhidro (9 ml) y DMPU (2 ml) y se enfrió a -60°C en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota a la misma una disolución de t-BuOK 1 M en THF (2,5 ml, 0,86 mmol), previamente enfriada a -50°C. Esta disolución se agitó a -60°C durante 45 minutos, y después se añadió gota a gota ($\pm$)-canforsulfoniloxaziridina (440 mg, 2 mmol) disuelta en THF anhidro (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a -60°C y después se inactivó con una disolución de AcOH al 10% en THF anhidro (2 ml). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, una disolución acuosa saturada de NaCl (15 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El compuesto del título se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cHex- AcOEt, 8:2) con 79% de rendimiento. Alternativamente, este se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. P.f.: 94-98°C. TLC: cHex-AcOEt 1:1, Ref=0,5. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0,58-0,66 (m, 6H, Si-CH₂); 0,91-0,99 (t, J=8,7, 9H, CH₂CH₃); 1,24 (s, 3H, 17-Me); 1,28 (s, 3H, 16,-Me); 1,75 (s, 3H, 19-Me); 1,83-2,05 (m, 1H, 6-H); 2,14 (s, 3H, 18-Me); 2,24 (s, 3H, 10-OAc); 2,26 (s, 3H, 4-OAc); 2,46-2,61 (m, 1H, 6-H); 3,64 (s, 1H, 1-OH); 3,73 (d, J=1,8, 1H, 14-OH); 3,87 (d, J=6,9, 1H, 3-H); 4,14 (d, J=1,8, 1H, 14-H); 4,31 (s, 2H, 20-H); 4,49 (dd, J=10,7, 6,6, 1H, 7-H); 4,93 (d, J=7,3, 1H, 5-H); 5,89 (d, J= 7,0, 1H, 2-H); 6,53 (s, 1H, 10-H); 7,46-7,66 (m, 3H, Bz); 8,08 (dd, J=7,0, 1,5, 2H, Bz)

d) 1,14-Carbonato de 14 β -hidroxi-7-TES-13-ceto-baccatina III

Una disolución de 14 β -hidroxi-7-TES-13-ceto-baccatina (12,2 g) en DCM anhidro (50 ml) y piridina (16 ml) se añadió gota a gota a una disolución de fosgeno al 20% en DCM (45 ml, 5 eq) a -10°C. Después de 2 horas, se añadió a la reacción gota a gota una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (100 ml). La capa acuosa se lavó con DCM (3 x 50 ml) y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM-AcOEt=50:1) para dar el compuesto del título con 95% de rendimiento. P.f.: 97-99°C. TLC: cHex-AcOEt 1:1, Ref=0,64. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0,58-0,66 (m, 6H, Si-CH₂); 0,91-0,99 (t, J=8,7, 9H, CH₂CH₃); 1,21 (s, 3H, 17-Me); 1,39 (s, 3H, 16-Me); 1,75 (s, 3H, 19-Me); 1,86-2,13 (m, 1H, 6-H); 2,22 (s, 3H, 18-Me); 2,25 (s, 3H, 10-OAc); 2,26 (s, 3H, 4-OAc); 2,48-2,63 (m, 1H, 6-H); 3,83 (d, J=7,0, 1H, 3-H); 4,30 (ABq, 2H, 20-H); 4,49 (dd, J=11,0, 7,0, 1H, 7-H); 4,81 (s, 1H, 14-H); 4,93 (d, J=7,3, 1H, 5-H); 6,15 (d, J= 7,0, 1H, 2-H); 6,54 (s, 1H, 10- H); 7,51 (t, 2H, Bz); 7,62-7,70 (m, 1H, Bz); 8,01 (dd, J=7,0, 1,9, 2H, Bz).

e) 1,14-Carbonato de 14 β -hidroxi-7-TES-baccatina III

Una suspensión de NaBH₄ (0,5 g) en etanol absoluto (10 ml) se enfrió a -50°C, y se añadió a una disolución enfriada de 1,14- β -carbonato de 14-hidroxi-7-TES-13-ceto-baccatina III (0,5 g, 0,6 mmol) en etanol absoluto (10 ml). Después de desaparecer el producto de partida (8 h), la reacción se inactivó con ácido cítrico y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se separó por evaporación. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco con 85% de rendimiento, después de cromatografía. P.f.: 134-137°C. TLC: cHex-AcOEt 1:1, Ref=0,46. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0,58-0,66 (m, 6H, Si-CH₂); 0,91-0,99 (t, J=8,7, 9H, CH₂CH₃); 1,16 (s, 3H, 17-Me); 1,28 (s, 3H, 16,-Me); 1,74 (s, 3H, 19-Me); 1,85-2,14 (m, 1H, 6-H); 2,06 (s, 3H, 18-Me); 2,21 (s, 3H, 10-OAc); 2,33 (s, 3H, 4-OAc); 2,47-2,65 (m, 1H, 6-H); 3,74 (d, J=7,4, 1H, 3-H); 4,12-4,35 (m, 2H, 20-H); 4,49 (dd, J=10,3, 6,6, 1H, 7-H); 4,82 (d, 1H, 14-H); 4,99 (d, J=7,3, 1H, 5-H); 5,00-5,03 (m, 1H, 13-H); 6,11 (d, J= 7,4, 1H, 2-H); 6,45 (s, 1H, 10-H); 7,50 (t, 2H, Bz); 7,60-7,68 (m, 1H, Bz); 8,04 (dd, J=7,0, 1,5, 2H, Bz).

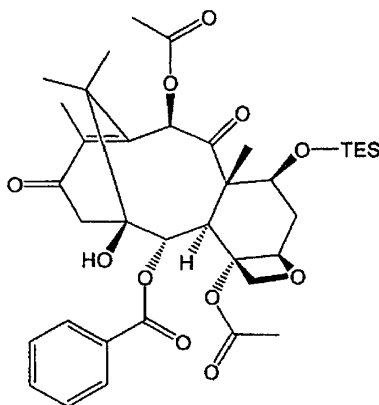
f) 1,14-Carbonato de 14 β -hidroxi-baccatina III

El 1,14- β -carbonato de 14-hidroxi-7-TES-baccatina III (9,6 g, 1,3 mmol) se disolvió en una mezcla de acetonitrilo (5,4 ml) y piridina (6,4 ml) enfriada a 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de HF al 70% en piridina (0,95 ml) en 15 min y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción después se vertió en 20 ml de hielo y se dejó con agitación durante 1 h, después se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHSO₄ al 10% (a pH=2), NaHCO₃ al 5% (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml). Después de evaporar el disolvente, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco con 96% de rendimiento.

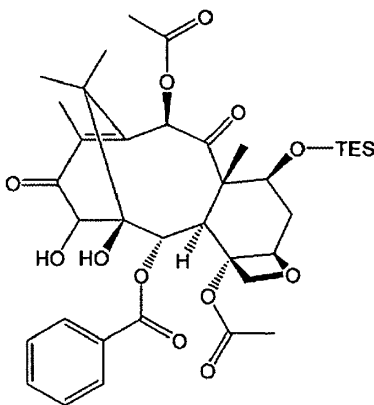
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar el 1,14-carbonato de 14 β -hidroxi-baccatina III, que comprende:

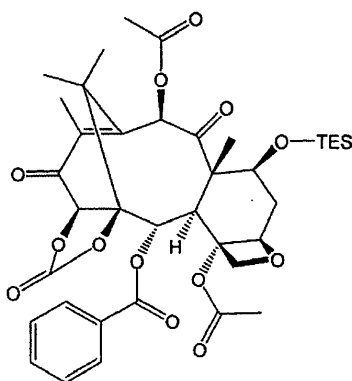
a. tratamiento de la 7-trietilsilil-13-cetobaccatina III de fórmula



5 con una base y un agente de oxidación adecuados, para dar la 7-trietilsilil-13-ceto-14-hidroxi-baccatina III:



b. carbonatación de los hidroxilos de la posición 1 y la posición 14 para dar el 1,14-carbonato de 14 β -hidroxi-7-TES-13-ceto-baccatina III:



10 c. reducción de la cetona en la posición 13 y escisión del grupo protector en 7.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa a) se lleva a cabo por tratamiento con t-butoxido de potasio o bis(trimetilsilil)amida de potasio, a una temperatura de -40 a -78°C, en éteres mezclados con hexametilfosforamida (HMPA) o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona (DMPU), en presencia de un derivado de oxaziridina.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que el derivado de oxaziridina se selecciona de N-bencenosulfonil-fenil-oxaziridina, N-bencenosulfonil-m-nitrofenil-oxaziridina y canforsulfoniloxaziridina.
- 5 4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa b) se lleva a cabo por tratamiento con un carbonildiimidazol o fosgeno en disolventes clorados, en presencia de una base, a temperaturas en el intervalo de -40°C a temperatura ambiente.
5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa c) se lleva a cabo por tratamiento con un hidruro a una temperatura de -20 a -50°C.
- 10 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el hidruro se selecciona de borohidruro de sodio, borohidruro de litio, triacetoxiborohidruro de sodio, y la reacción se lleva a cabo en etanol, metanol, isopropanol, o en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano.
7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la 13-ceto-baccatina III protegida en el hidroxilo de la posición 7, se prepara por acetilación selectiva del hidroxilo de la posición 10 seguido de oxidación del hidroxilo de la posición 13 y protección del hidroxilo de la posición 7.
- 15 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que la 13-ceto-baccatina III se obtiene por acetilación selectiva de la desacetilbaccatina III en la posición 10 con anhídrido acético, seguido de oxidación con dióxido de manganeso en disolventes apróticos a 0°C-60°C.