

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 653**

51 Int. Cl.:

C07C 309/66 (2006.01)

C07F 9/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2003 E 03724301 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 1499587**

54 Título: **Procedimiento para sintetizar sales de disulfuro farmacéuticamente activas**

30 Prioridad:

30.04.2002 US 135756

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.11.2014

73 Titular/es:

**BIONUMERIK PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
SUITE 1250, 8122 DATAPOINT DRIVE
SAN ANTONIO, TEXAS 78229, US**

72 Inventor/es:

KOCHAT, HARRY

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 523 653 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).

PROCEDIMIENTO PARA SINTETIZAR SALES DE DISULFURO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVAS**DESCRIPCIÓN****5 Campo de la invención**

Esta invención se refiere a un procedimiento para sintetizar sales de disulfuro, y tendrá aplicación en un procedimiento para sintetizar disulfuros farmacéuticamente activos.

10 Antecedentes de la invención

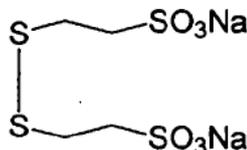
2,2'-Ditiobis-etanosulfonato de disodio (Dimesna), y otras sales y derivados del mismo, son agentes protectores quimioterápicos conocidos usados para mitigar la toxicidad de fármacos antitumorales de complejos de platino que se administran a pacientes con determinados tipos de cáncer. La descripción de Dimesna y compuestos similares como compuestos que protegen frente al platino se encuentra en las patentes estadounidenses 5.789.000; 5.866.169; 5.866.615; 5.866.617; y en otras partes en la bibliografía.

Dimesna es un producto de autooxidación fisiológica de 2-mercaptoetanosulfonato de sodio (Mesna), que es también un agente protector para fármacos quimioterápicos. Las estructuras de las sales de sodio preferidas (disodio en el caso de la molécula de Dimesna dianiónica) de Mesna y Dimesna se observan a continuación como fórmula I y fórmula II, respectivamente.

(I)



(II)



25 Tanto Mesna como Dimesna se han usado con grados variables de éxito como agentes protectores para su administración con fármacos antitumorales de complejos de platino. En particular, se ha mostrado que Dimesna es eficaz en proporcionar protección frente a la nefrotoxicidad inducida por cisplatino (cis-diaminadichloroplatino), y se ha mostrado que tanto Mesna como Dimesna son eficaces frente a la mielosupresión inducida por carboplatino (cis-diamina-1,1-ciclobutanodicarboxilatoplatino). También se ha usado Mesna como agente protector con otros fármacos antitumorales, y está aprobado para tal uso en los Estados Unidos y varias jurisdicciones foráneas. Se encuentran descripciones completas sobre la acción de Mesna, Dimesna y derivados de cada uno en uno o más de los documentos a los que se hizo referencia anteriormente, y también pueden encontrarse más en la bibliografía publicada. La utilidad de amplio rango de tanto Mesna como Dimesna como agentes protectores se ha establecido en esta técnica.

35 Tal como se mencionó anteriormente, Mesna se autooxida en el cuerpo para dar Dimesna en condiciones ligeramente básicas y en presencia de oxígeno, tal como las presentes en el plasma. Los métodos sintéticos previos de obtención de Dimesna implicaban la oxidación de Mesna para formar su dímero (Dimesna) en rendimiento sustancialmente cuantitativo. Esta síntesis se logró haciendo reaccionar el Mesna disuelto con un agente oxidante, que contenía una fuente de yodo elemental como oxidante, o en forma de yodato en un medio acuoso.

45 Los procedimientos de la técnica anterior para sintetizar Mesna y Dimesna (y sulfhidrilos y disulfuros similares) incluyen la conversión de diversos ácidos alquilsulfónicos en sus respectivos derivados de mercaptano y la oxidación posterior para dar sus respectivos disulfuros mediante el uso de reactivos que contienen yodo como reactivo de oxidación. Estos procedimientos, aunque eficaces, requerían que se realizasen procedimientos de aislamiento para aislar y purificar los productos finales de los reactivos usados. Además, se generaban contaminantes medioambientales por los procedimientos de la técnica anterior que requerían eliminación. Finalmente, los procedimientos de la técnica anterior no podían llevarse a cabo en un procedimiento de un solo recipiente.

50 El solicitante ha ideado previamente un procedimiento de dos etapas, de un solo recipiente para sintetizar Dimesna

a través de la oxidación de Mesna. Este procedimiento se da a conocer en la patente estadounidense 5.808.140; y la patente estadounidense 5.922.902.

5 El documento WO 02/06216 da a conocer un procedimiento para la preparación de 2,2'-ditiobis(alquilsulfonato) de sodio en el que un haloalquilsulfonato reacciona con un tiolacetato para producir un derivado de tiolacetato-alquilsulfonato, que se trata con una base para producir, tras una neutralización con ácido adicional, un producto intermedio de mercaptoalquilsulfonato de sodio. Este último se trata con oxígeno para proporcionar 2,2'-ditiobis(alquilsulfonato) de disodio.

10 **Sumario de la invención**

El procedimiento de esta invención incluye un método de dos etapas, de un solo recipiente de síntesis de Dimesna y derivados del mismo a partir de materiales de partida disponibles comúnmente.

15 La primera etapa del procedimiento implica la síntesis de un producto intermedio clave, un derivado de S-acetilo del disulfuro deseado. La adición de una base fuerte y una fuente de oxígeno convierte el producto intermedio clave en el disulfuro deseado.

20 Los compuestos sintetizados mediante el procedimiento son útiles como productos farmacéuticos, particularmente los usos a los que se hizo referencia anteriormente, así como otros usos farmacéuticos.

Por consiguiente, es un objeto de esta invención proporcionar un procedimiento novedoso de síntesis de disulfuros farmacéuticamente activos.

25 Otro objeto de esta invención es proporcionar un procedimiento de síntesis de disulfuros que es eficaz y económico.

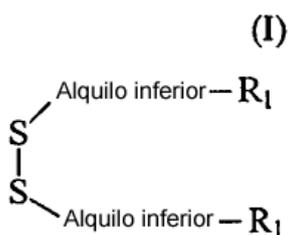
Otros objetos de esta invención resultarán evidentes tras una lectura de la siguiente descripción.

30 **Descripción de las realizaciones preferidas**

Las realizaciones preferidas descritas en el presente documento no pretenden ser exhaustivas o limitar la invención a la forma precisa dada a conocer. Se eligen y describen para explicar los principios de la invención y su aplicación y uso práctico para permitir a otros expertos en la técnica entender sus enseñanzas.

35 El procedimiento de esta invención comprende dos etapas y funciona para sintetizar el producto final de disulfuro deseado a partir de materiales de partida disponibles comercialmente.

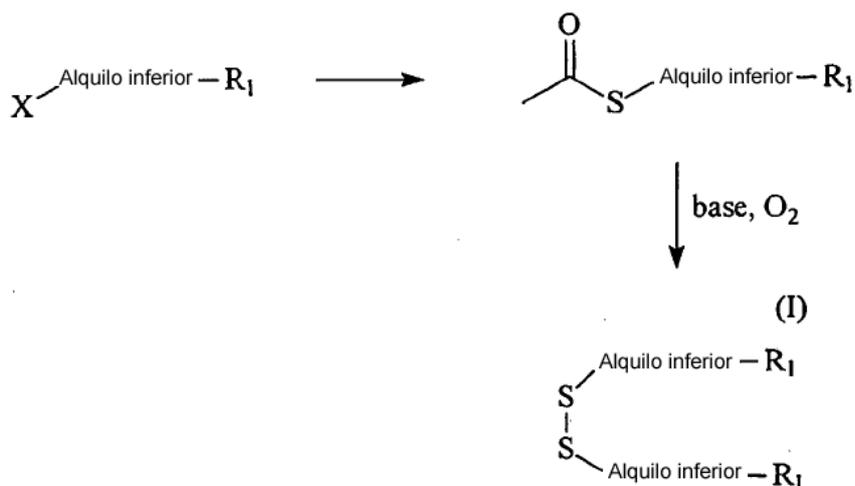
Los disulfuros que van a sintetizarse tienen la siguiente fórmula I:



40 en la que R₁ es sulfonato o fosfonato y alquilo inferior indica un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con de uno a seis átomos de carbono totales.

45 Los siguientes esquemas ilustran el procedimiento general empleado por esta invención.

Esquema 1

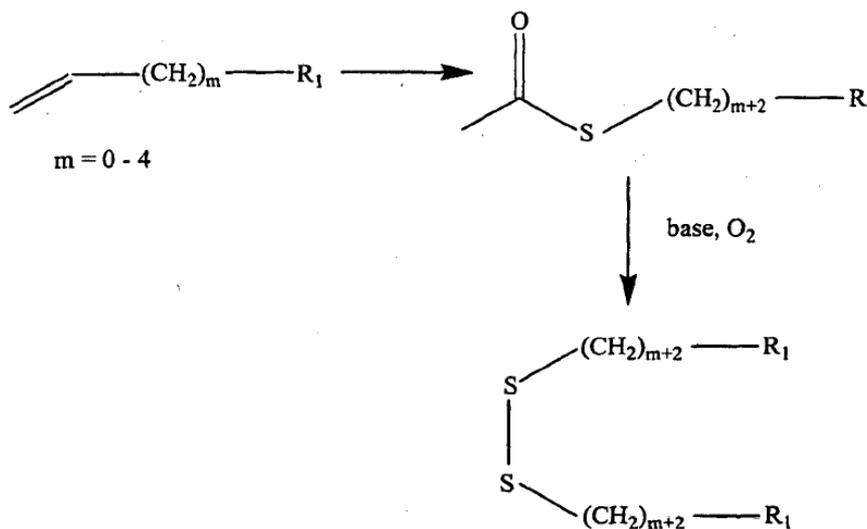


El esquema 1 ilustra una síntesis de los compuestos de fórmula I según esta invención. En el diagrama, X es un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno, y alquilo inferior y R_1 son tal como se definieron anteriormente.

Todos los procedimientos pueden llevarse a cabo en disolución acuosa. El material de partida se convierte en el producto intermedio clave, un derivado de S-acetilo del material de partida, a través de una reacción de sustitución en la que el grupo saliente se reemplaza por el resto S-acetilo mostrado. Un reactante preferido para facilitar esta conversión es una sal de metal alcalino de ácido tioacético.

Preferiblemente, se lleva a cabo la etapa dos del procedimiento en el mismo vaso (recipiente) de reactante, e implica la adición de una base fuerte y una fuente de gas oxígeno para convertir el producto intermedio de tioacetato en su forma de sulfhidrilo y de ahí en su disulfuro oxidado. Como resultado de los procedimientos usados, los compuestos de fórmula I serán preferiblemente disulfuros simétricos.

Esquema 2



El esquema 2 ilustra un material de partida alternativo para el procedimiento de esta invención. Tal como se representa, el procedimiento es igual que en el esquema 1, pero el material de partida es una sal de alquenalquileno, que se convierte en el producto intermedio de tioacetato clave mediante la adición de una sal de metal alcalino de ácido tioacético. Como en el esquema 1, el producto intermedio de tioacetato resultante se convierte en un disulfuro de fórmula I mediante la adición de una base fuerte y una fuente de oxígeno.

Los siguientes ejemplos específicos son ilustrativos del procedimiento de esta invención.

Ejemplo 1

Preparación de S-acetil-metilmercaptosulfonato de dietilo

5 A una disolución de bromometilfosfonato de disodio (2,6 g) en tetrahidrofurano anhidro se le añade tioacetato de potasio sólido (5,2 g) y se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Entonces se lleva la porción orgánica a éter (200 ml) y se lava con agua (100 ml X 3). Entonces se seca la porción orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. Entonces se analiza el producto mediante RMN.

10 $^1\text{H-RMN}$: δ 2,23 (3H, s), 2,72 (2H, m), 3,01 (2H, m)
Ejemplo 2

Preparación de S-acetil-2-mercaptoetanosulfonato de sodio

15 Ácido 2-bromoetanosulfónico, sal de monosodio (25 gramos) en 250 ml de agua de procedimiento y se le añade tioacetato de potasio (20,6 gramos). Entonces se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 12 horas. Entonces se concentra la mezcla de reacción hasta un volumen de 100 ml a 80°C a presión reducida y se cristaliza el producto directamente. Entonces se caracteriza el producto mediante RMN.

20 $^1\text{H-RMN}$: δ 2,22 (3H, s), 2,7 (2H, m), 3,01 (2H, m)

Ejemplo 3

Preparación de 2,2'-ditiobis-etanosulfonato de disodio

25 Se disuelve en agua el ácido S-acetil-2-mercaptoetanosulfónico, sal de sodio (20 g) en curso y se le añade hidróxido de sodio 1 N para ajustar el pH a 9,0. Entonces se agita la mezcla de reacción mientras se burbujea oxígeno durante 48 horas. Entonces se concentra la porción acuosa y se cristaliza el producto directamente.

30 Se encuentra que el rendimiento es del 80%. Se caracteriza el producto mediante RMN y se corrobora la estructura con la muestra auténtica.

$^1\text{H-RMN}$: δ 2,8-2,9 (2H, m); 3,1-3,2 (2H, m)

Ejemplo 4

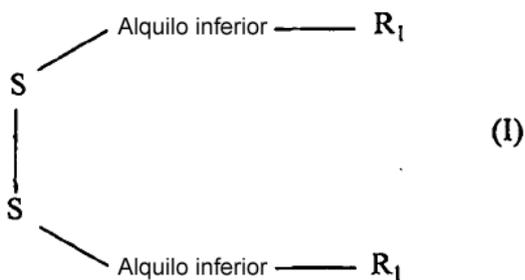
Preparación de S-acetil-2-mercaptoetanosulfonato de sodio

40 Se toma ácido vinilsulfónico, sal de monosodio (disolución acuosa al 25%, 100 ml) en un matraz equipado con condensador de reflujo y al que se le añade tioacetato de potasio (20,6 g). Entonces se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 96 horas. Entonces se concentra la mezcla de reacción hasta un volumen de 50 ml a 80°C a presión reducida y se cristaliza el producto directamente. Entonces se caracteriza el producto mediante RMN.

45 $^1\text{H-RMN}$: δ 2,22 (3H, s), 2,7 (2H, m), 3,01 (2H, m)

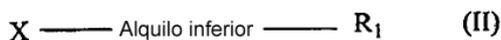
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para sintetizar un compuesto de fórmula:



en la que R_1 es sulfonato o fosfonato, y alquilo inferior tiene de 1 a 6 átomos de carbono, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

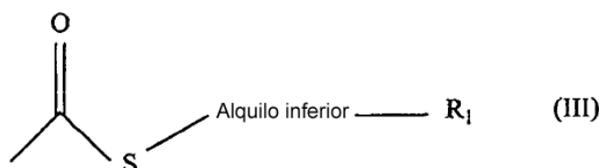
(i) proporcionar un material de partida de fórmula:



en la que X es un grupo saliente o $\text{CH}_2=\text{CH}-$;

y disolver el material de partida en un vaso de reacción;

(ii) hacer reaccionar el material de partida con un reactivo de sulfuración para producir el producto intermedio:



y

(iii) hacer reaccionar el producto intermedio con una base y una fuente de oxígeno para producir el compuesto de fórmula (I).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X es un halógeno, y el reactivo de sulfuración es una sal de metal alcalino de ácido tioacético.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X es $\text{CH}_2=\text{CH}-$.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha base es una base fuerte.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicha base fuerte es hidróxido de sodio.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha fuente de oxígeno es gas oxígeno, que se burbujea en el vaso de reactante.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el procedimiento se lleva a cabo en disolución acuosa.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto de fórmula (I) es Dimesna.