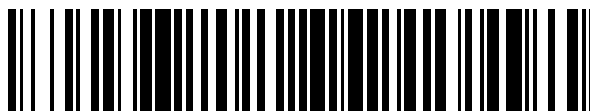


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 903**

51 Int. Cl.:

C07J 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2011 E 11727731 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2576584**

54 Título: **Métodos y compuestos para la preparación de compuestos orgánicos biológicamente activos monofluorometilados**

30 Prioridad:

01.06.2010 PT 513810

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

01.04.2015

73 Titular/es:

**HOVIONE INTER LIMITED (100.0%)
Bahnhofstrasse 21
6000 Lucerne 7, CH**

72 Inventor/es:

**LEITAO, EMILIA, PERPÉTUA, TAVARES y
HEGGIE, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 532 903 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

Métodos y compuestos para la preparación de compuestos orgánicos biológicamente activos monofluorometilados

5 El enlace carbono-flúor se encuentra comúnmente en productos farmacéuticos y agroquímicos, debido a que generalmente es metabólicamente estable y el átomo de flúor actúa como un bioisótero del átomo de hidrógeno (Ann M. Thayer "Fabulous Fluorine" Chemical and Engineering News, 5 de junio, 2006, Volumen 84, pág. 15-24). Hoy en día alrededor del 20 % de todos los compuestos farmacéuticos y el 30-40 % de los agroquímicos en el
10 mercado contienen flúor. La fluoración y la fluoroalquilación son los dos métodos sintéticos principales para preparar compuestos orgánicos fluorados selectivamente. La monofluorometilación (introducción selectiva de un grupo CH₂F en la molécula orgánica) está menos estudiada que la fluoración.

La exploración de los compuestos di- y monofluorometilados como compuestos orgánicos biológicamente activos ha emergido recientemente. Como resultado, se ha desarrollado una diversidad de fármacos que contienen CH₂F estructuralmente diversos, tales como: Afloqualona, Propionato de Fluticasona (Jinbo Hu; Wei Zhang; Fei Wang; Chem. Comm., 2009, 7465-7478), el anestésico Sevoflurano y Furoato de Fluticasona.

La incorporación eficaz y selectiva de los restos monofluorometilados en la molécula orgánica es beneficiosa para la síntesis de la molécula diana. El proceso normalmente se lleva a cabo directamente usando CH₂FBr o indirectamente, usando CH₂BrI o CH₂CI, entre otros. Estos compuestos se conocen como hidroclorofluorocarbonos o freones (HCFC), que es una subclase de los clorofluorocarbonos (CFC).

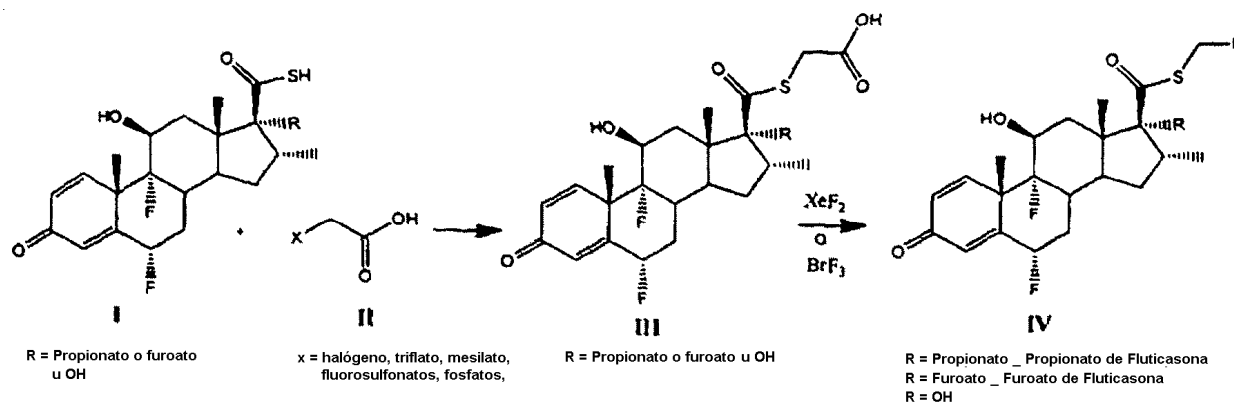
Se ha examinado cada permutación de flúor, cloro e hidrógeno en el núcleo de metano y etano y muchas se han comercializado. Además, se conocen muchos ejemplos que contienen bromo para altos números de carbonos así como compuestos relacionados. El uso de esta clase de compuestos incluye refrigerantes, agentes espumantes, propulsores en aplicaciones medicinales y disolventes desengrasantes (M. Rossberg et al. "Chlorinated Hydrocarbons" en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry 2006, Wiley-VCH, Weinheim).

Desafortunadamente, debido a su alta estabilidad, los CFC no se descomponen en la atmósfera inferior como lo hacen muchos productos químicos industriales. De hecho, se están acumulando y con el tiempo alcanzarán la estratosfera. La radiación ultravioleta en la estratosfera rompe los CFC, y los átomos de cloro liberados destruyen la capa de ozono. Por esta razón, la fabricación de tales compuestos se está eliminando de acuerdo con el Protocolo de Montreal (Pool, R. 1989. The elusive replacements for CFCs. Science 242: 666). Bajo el Protocolo de Montreal, se acordó empezar a reducir su consumo y su producción en 2015.

La bibliografía desvela un método para reemplazar un grupo carboxílico con un grupo flúor en un compuesto carboxílico alifático halogenado que tiene la fórmula general R-COOH, para preparar un producto fluorado que tiene la fórmula general R-F. La fluorod Descarboxilación se lleva a cabo en presencia de XeF₂ (Timothy B. Patrick, Kamallesh K. Johri, David H. White, William S. Bertrand, Rodziah Mokhtar, Michael R. Kilbourn, Michael J. Welch CAN. J. CHEM. Vol. 64, 1986) o BrF₃ (Patente US4996371).

El documento WO-94/14834 desvela la introducción de un grupo -S-CH₂F por la fluoración directa de un grupo -S-CH₃ usando XeF₂. El documento WO-02/12266 desvela la producción de furoato de fluticasona por la reacción del correspondiente intermedio 17-COSH con BrCH₂F.

Los presentes inventores han descubierto ahora que, sorprendentemente, estos reactivos pueden usarse como parte de la síntesis de compuestos altamente complejos, y pueden por ejemplo aplicarse en la síntesis de compuestos orgánicos biológicamente activos, por ejemplo esteroides, tales como Propionato de Fluticasona y Furoato de Fluticasona como se presenta en la Figura 1. Esto evita el uso de bromofluorometano o cualquier otra sustancia relacionada que agote la capa de ozono. La Figura 1 ilustra la reacción de un esteroide (I) con ácido X-acético (II) para proporcionar un intermedio (III). El intermedio (III) después se fluorod Descarboxila para obtener Propionato de Fluticasona o Furoato de Fluticasona (IV).



Puede usarse cualquiera de los métodos descritos anteriormente (entre otros) para la preparación de los compuestos orgánicos biológicamente activos que incorporan un resto "CH₂F".

De acuerdo con un amplio aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar un compuesto orgánico biológicamente activo que contiene un resto "CH₂F", método que comprende las etapas de: hacer reaccionar un compuesto de fórmula R*-SH con ácido X-acético para producir un intermedio de fórmula R*-S-CH₂COOH; fluorodescarboxilar el intermedio de fórmula R*-S-CH₂COOH con un reactivo fluorodescarboxilante para producir un compuesto de fórmula R*-S-CH₂F, en la que:

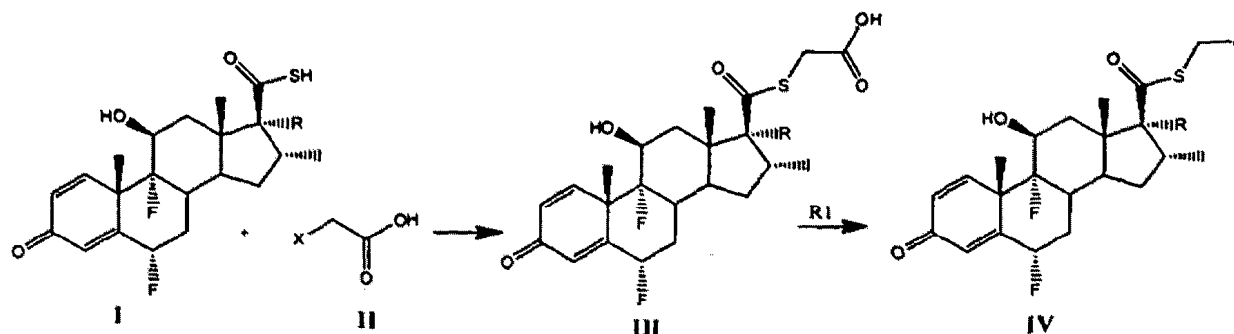
R*SH es una molécula multifuncional orgánica;
 y X es halógeno, triflato, mesilato, un fluorosulfonato o un fosfato.

Por "molécula multifuncional orgánica" se entenderá la referencia a cualquier molécula orgánica de fórmula general R*SH que pueda servir como un precursor para el compuesto orgánico biológicamente activo de interés y que pueda reaccionar con ácido X-acético de acuerdo con el esquema anterior. Normalmente, la molécula multifuncional orgánica será una molécula compleja, y la molécula contendrá al menos un grupo funcional además de un grupo -SH. Se prefieren particularmente las moléculas que tienen una estructura esteroidea (por ejemplo, precursores esteroides para compuestos esteroides biológicamente activos). La molécula puede tener más de un grupo funcional adicional además del grupo -SH.

Preferentemente, la molécula R*SH comprende uno o más de los siguientes grupos funcionales: cetona, halógeno, hidrocarburo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono (es decir, un grupo -eno, por ejemplo, alqueno) o hidroxilo. Todos los cuatro grupos funcionales pueden estar presentes si se desea. El halógeno es preferentemente flúor.

Preferentemente, el compuesto de fórmula R*SH es una molécula esteroidea.

En un aspecto preferido, la invención proporciona un método para preparar un compuesto orgánico biológicamente activo que contiene un resto "CH₂F", que comprende las etapas de: hacer reaccionar un esteroide de fórmula I con un ácido X-acético de fórmula II para producir un intermedio de fórmula III; fluorodescarboxilar el intermedio de fórmula III con un reactivo fluorodescarboxilante como se define en el presente documento para producir el compuesto de fórmula IV,



en la que:

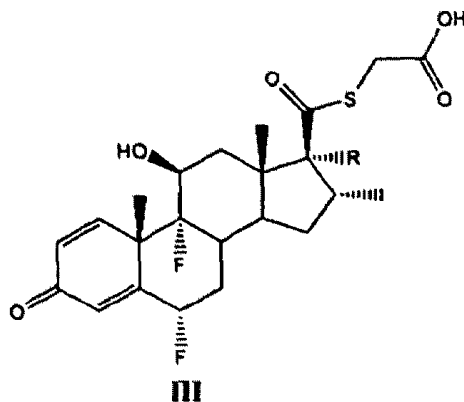
R es propionato, furoato o hidroxilo y X es halógeno, triflato, mesilato, un fluorosulfonato o un fosfato; y R1 es un reactivo fluorod Descarboxilante como se define en el presente documento.

5 El reactivo fluorod Descarboxilante usado en la invención se elige a partir de un grupo que consiste en XeF₂ y BrF₃.

Para el ácido X-acético, X es preferentemente un halógeno, y preferentemente el halógeno es bromo.

10 En los compuestos de fórmula I, III y IV, R es preferentemente furoato o propionato.

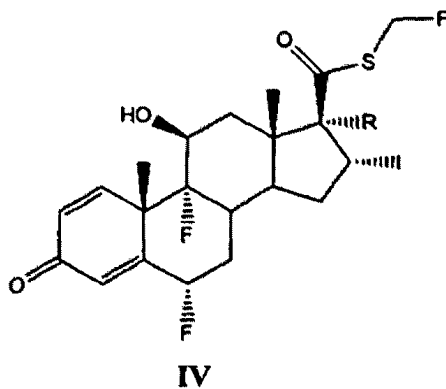
La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula III,



15 en la que R es propionato, furoato o hidroxilo.

La invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto orgánico biológicamente activo usando un compuesto de fórmula III en el que el compuesto biológicamente activo contiene un resto "CH₂F" y usando XeF₂ o BrF₃ como agente fluorod Descarboxilante. Preferentemente, el compuesto orgánico biológicamente activo que contiene un resto "CH₂F" es un compuesto de fórmula IV,

20



25 en la que R es furoato o propionato o hidroxilo.

Para cada una de las etapas en el método de la invención, la cantidad de reactivo requerido (es decir, ácido X-acético o agente fluorod Descarboxilante) por mol de sustrato es adecuadamente de 0,9 a 7 equivalentes molares. Se prefiere un intervalo de aproximadamente 1 a 2 equivalentes molares, y es particularmente adecuado para la preparación de fluticasona y derivados de la misma.

30

El intermedio (III) puede prepararse por la reacción de un esteroide (I) con un ácido X-acético (II) en un disolvente orgánico y en presencia de una base orgánica o inorgánica a un intervalo de temperaturas dentro de -70 °C y 70 °C. El producto puede aislarse y purificarse por precipitación en agua o en agua con ácido o en agua con base, por extracción con un disolvente orgánico y/o por concentración, por recristalización en un disolvente orgánico y/o por cromatografía en columna. Pueden usarse también resina y carbón activado durante el tratamiento para purificar los productos.

35

El producto de fórmula IV se prepara por fluorodescarboxilación del compuesto III usando como reactivo fluorodescarboxilante XeF₂ y BrF₃ y puede aislarse y purificarse por precipitación en agua o en agua con ácido o en agua con base, por extracción con un disolvente orgánico y/o por concentración, por recristalización en un disolvente orgánico y/o por cromatografía en columna. También pueden usarse resina y carbón activado durante el tratamiento para purificar los productos monofluorometilados.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Preparación del compuesto de fórmula III-A (ácido S-acético-6 α -9 α -difluoro-11 β -hidroxi, 16 α -metil-3-oxo-17 α -(propioniloxi)androsta-1,4-dien-17 β -carbatiato), en el que R es propionato

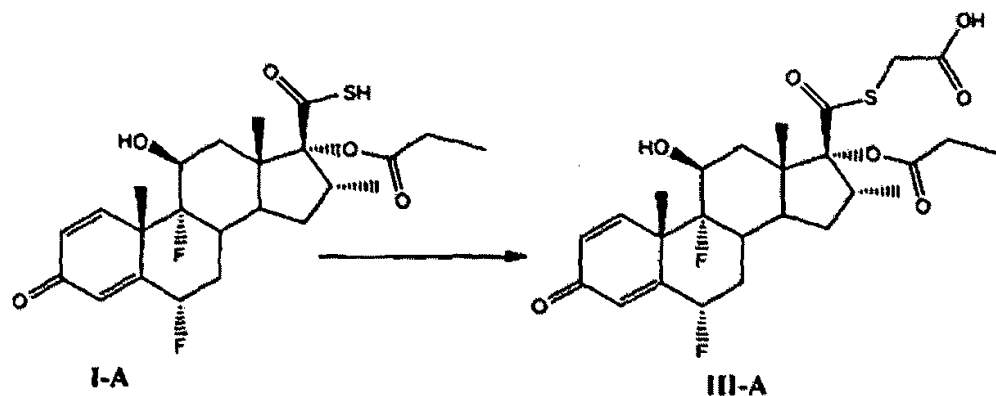


Fig. 2

Una solución de compuesto de fórmula I-A (1 g, 2,1 mmol), trietilamina (0,440 ml, 3,15 mmol), ácido bromoacético (0,330 g, 2,31 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3x10 ml), se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto de fórmula III-A (1,451 g) como un sólido, como se caracteriza adicionalmente a continuación:

¹H RMN (CDCl₃), 400 MHz: δ 7,22 (1H, d, J=10,1 Hz), 6,42 (1H, s), 6,37 (1H, dd, J=10,1, J=1,6 Hz), 5,39 (1H, ddd, J=48,9, J=10,3, J=6,4 Hz), 4,38 (1H, d, J=9,08 Hz), 3,75 (1 H, d, J=16,0 Hz), 3,65 (1H, d, J=16,0 Hz), 3,38-3,34 (1 H, m), 3,12 (2H, dd, J=14,5 Hz, J=7,2 Hz), 2,41-2,21 (5H, m), 2,02-1,98 (1H, m), 1,90-1,72 (2H, m), 1,53 (3H, s), 1,11 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,11 (3H, s), 0,98 (3H, d, J=7,04 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃), 100 MHz: δ 196,1, 185,8, 172,9, 172,6, 161,9, 161,8, 151,3, 129,9, 121,0, 120,9, 100,0, 98,2, 96,3, 86,5 (JCF=183 Hz), 71,7, 71,3, 60,4, 48,9, 48,2, 48,0, 45,7, 43,0, 36,2, 35,6, 34,1, 33,8, 33,6, 32,9, 32,8, 32,7, 32,6, 27,7, 23,0, 17,2, 16,1, 14,1, 9,1, 8,5.

Los valores de FT-IR son como sigue:

FT-IR (KBr): 3407, 1743, 1670, 1631, 1608 cm⁻¹.

Ejemplo 2

Preparación del compuesto de fórmula III-B (ácido S-acético-6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbatiato), en el que R es furoato

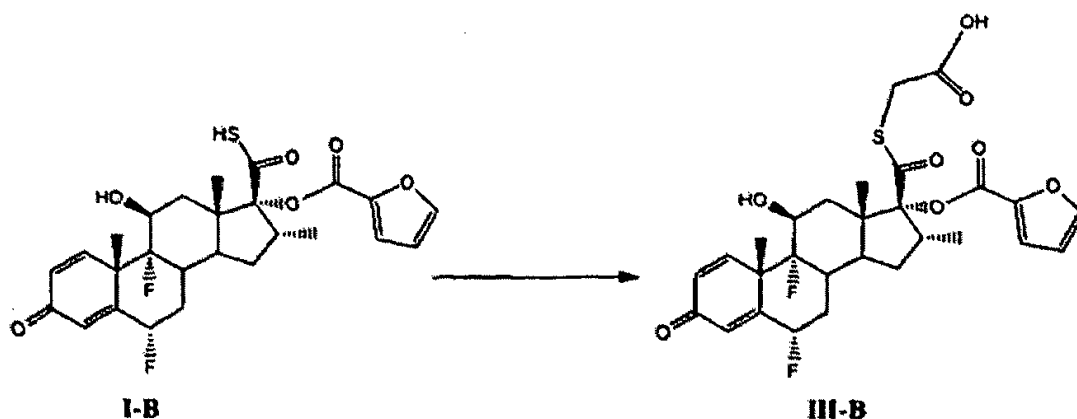


Fig. 3

Una solución del compuesto de fórmula I-B (1 g, 1,97 mmol), trietilamina (0,410 ml, 2,96 mmol), ácido bromoacético (0,302 g, 2,17 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3x10 ml), se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto de fórmula III-B (1,429 g) como un sólido, como se caracteriza adicionalmente a continuación:

¹H RMN (CDCl₃), 400 MHz: δ 7,56 (1H, s), 7,21 (1H, d, J=10,1 Hz), 7,09 (1H, d, J=3,4 Hz), 6,49-6,48 (1H, m), 6,42 (1H, s), 6,37 (1H, dd, J=10,1, J=1,1 Hz), 5,39 (1H, ddd, J=48,8, J=10,8, J=6,4 Hz), 4,36 (1H, d, J=9,08 Hz), 3,75 (1H, d, J=15,8 Hz), 3,67 (1H, d, J=15,8 Hz), 3,46-3,42 (1H, m), 2,48-2,26 (4H, m), 2,06-2,03 (1H, m), 1,93-1,71 (2H, m), 1,52 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,05 (3H, d, J=7,04 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃), 100 MHz: δ 196,0, 185,7, 172,8, 161,8, 161,7, 157,0, 151,3, 147,1, 143,8, 129,9, 121,0, 120,9, 118,7, 112,0, 100,1, 98,3, 97,2, 87,5, 85,6, 71,5, 71,2, 49,3, 48,2, 48,0, 45,4, 43,2, 36,6, 35,6, 33,9, 33,8, 33,7, 32,9, 32,8, 32,7, 32,6, 23,1, 23,0, 17,2, 16,1, 8,5.

Los valores de FT-IR son como sigue:

FT-IR (KBr): 3415, 1729, 1668, 1629, 1608 cm⁻¹.

Ejemplo 3

Preparación del compuesto de fórmula IV-B, en la que la R es furoato

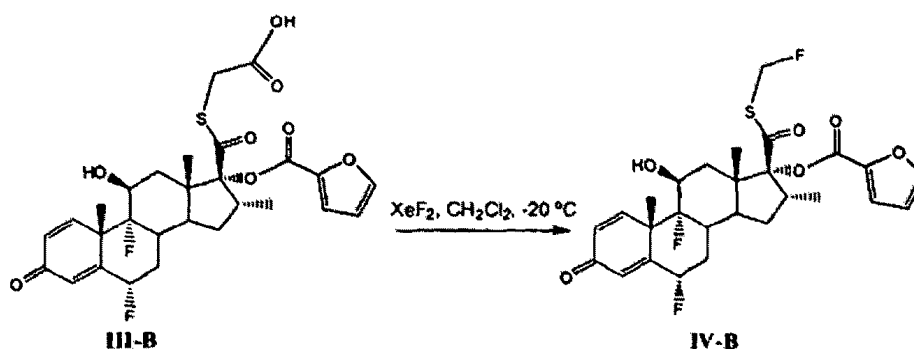


Fig. 4

Al compuesto de fórmula III-B (0,050 g, 0,09 mmol) en diclorometano (6 ml) a -20 °C se le añadió XeF₂ (0,030 g, 0,18 mmol) y la solución se agitó a -20 °C durante 2 días. Se añadió NaHCO₃ acuoso al 5 % (6 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3x6 ml), se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar un sólido bruto que contiene el compuesto de fórmula IV-B (0,043 g).

Puede aplicarse el mismo procedimiento para obtener el compuesto de fórmula IV-A (propionato de fluticasona).

Es evidente para un experto en la materia que esta invención no está limitada a los ejemplos anteriores, y que puede realizarse en otras formas específicas sin alejarse del alcance de la invención. De esta manera, los ejemplos

deberían considerarse como ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones, y que todos los cambios que entren dentro del significado y el intervalo de equivalencia de las reivindicaciones queden abarcados en las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto orgánico biológicamente activo que contiene un resto "CH₂F", método que comprende las etapas de: hacer reaccionar un compuesto de fórmula R*-SH con ácido X-acético para producir un intermedio de fórmula R*-S-CH₂COOH; fluorodescarboxilar el intermedio de fórmula R*-S-CH₂COOH con un reactivo seleccionado de un grupo que consiste en XeF₂ y BrF₃ para producir un compuesto de fórmula R*-S-CH₂F, en donde:

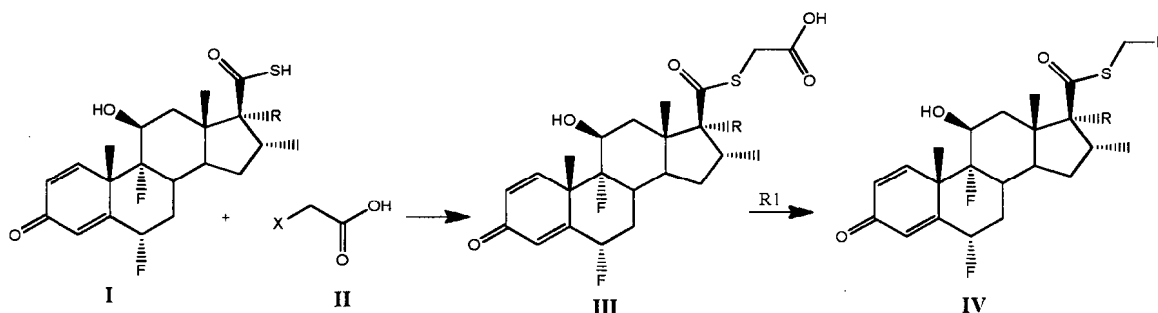
R*SH es una molécula multifuncional orgánica;
y X es halógeno, triflato, mesilato, un fluorosulfonato o un fosfato.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R*SH comprende uno o más de los siguientes grupos funcionales: cetona, halógeno, hidrocarburo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono o hidroxilo.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2 en el que el halógeno es flúor.

4. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3 en el que el compuesto de fórmula R*SH es una molécula esteroidea.

5. Un método para preparar un compuesto orgánico biológicamente activo de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, que comprende las etapas de: hacer reaccionar un esteroide de fórmula I con ácido X-acético de fórmula II para producir un intermedio de fórmula III; fluorodescarboxilar el intermedio de fórmula III con un reactivo, R1, seleccionado de un grupo que consiste en XeF₂ y BrF₃, para producir el compuesto de fórmula IV,



en las que:

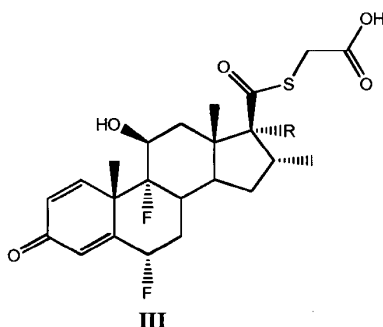
R es propionato, furoato o hidroxilo y X es halógeno, triflato, mesilato, un fluorosulfonato o un fosfato.

6. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que X es un halógeno.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6 en el que el halógeno es bromo.

8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 5 a 7, en el que R es furoato o propionato.

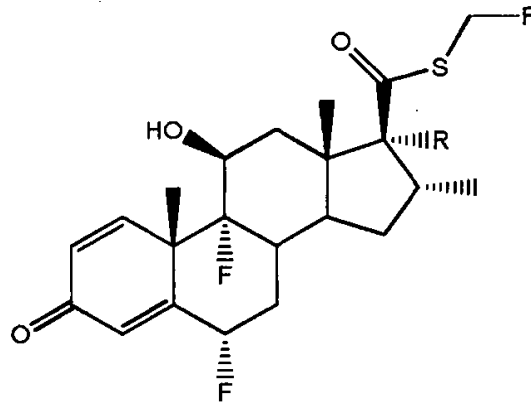
9. Un compuesto de fórmula III,



en la que R es propionato, furoato o hidroxilo.

10. Un proceso para preparar un compuesto orgánico biológicamente activo que tiene una fórmula R^*S-CH_2F que comprende la etapa de fluorodescarboxilar un compuesto de fórmula III de acuerdo con la reivindicación 9, en presencia de un reactivo seleccionado del grupo que consiste en XeF_2 y BrF_3 .

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto orgánico biológicamente activo que contiene un resto " CH_2F " es un compuesto de fórmula IV,



IV

10

en la que R es furoato o propionato o hidroxilo.

FIGURA 1

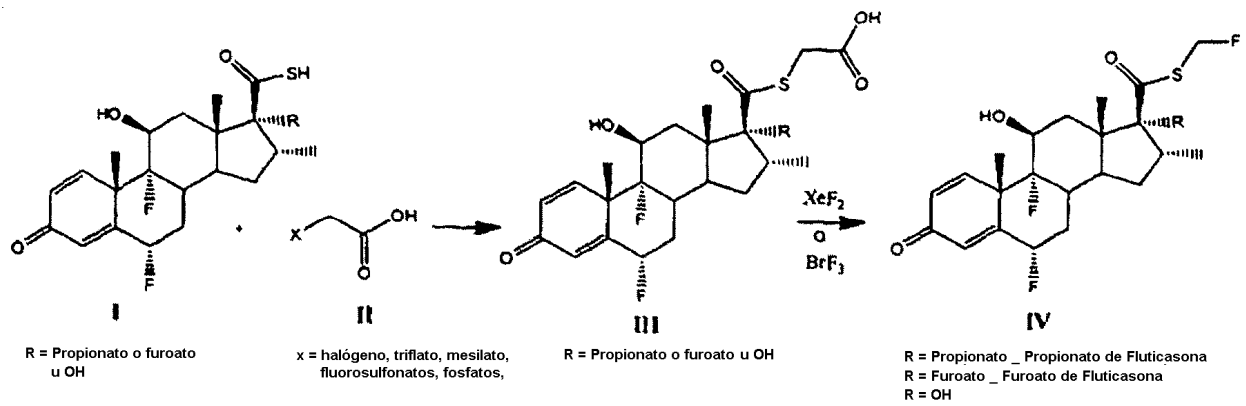


FIGURA 2

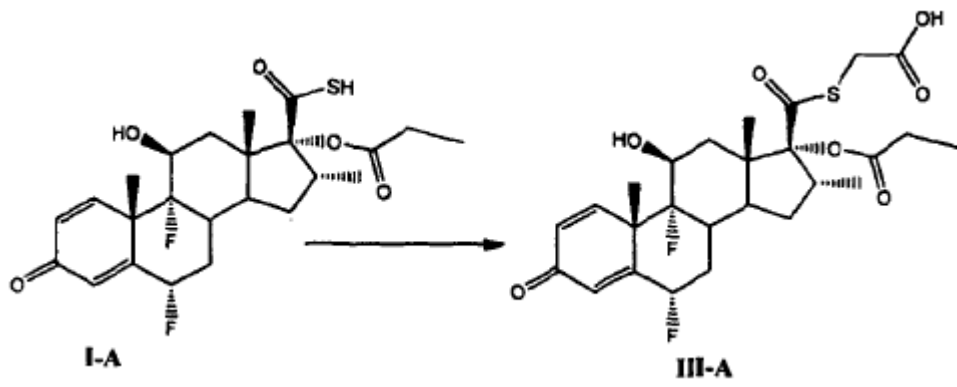


FIGURA 3

