

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 051**

51 Int. Cl.:

**C07H 13/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2010 E 10700424 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 2391633**

54 Título: **Proceso para la recuperación de beta-acetilfuranósido**

30 Prioridad:

**27.01.2009 EP 09151384**

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

**04.05.2015**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BEHRINGER, MARTIN;  
JUNGHANS, BERND;  
KNIPP, BERNHARD;  
PFEIL, BERNHARD y  
ZIERES, GERALD**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 535 051 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).

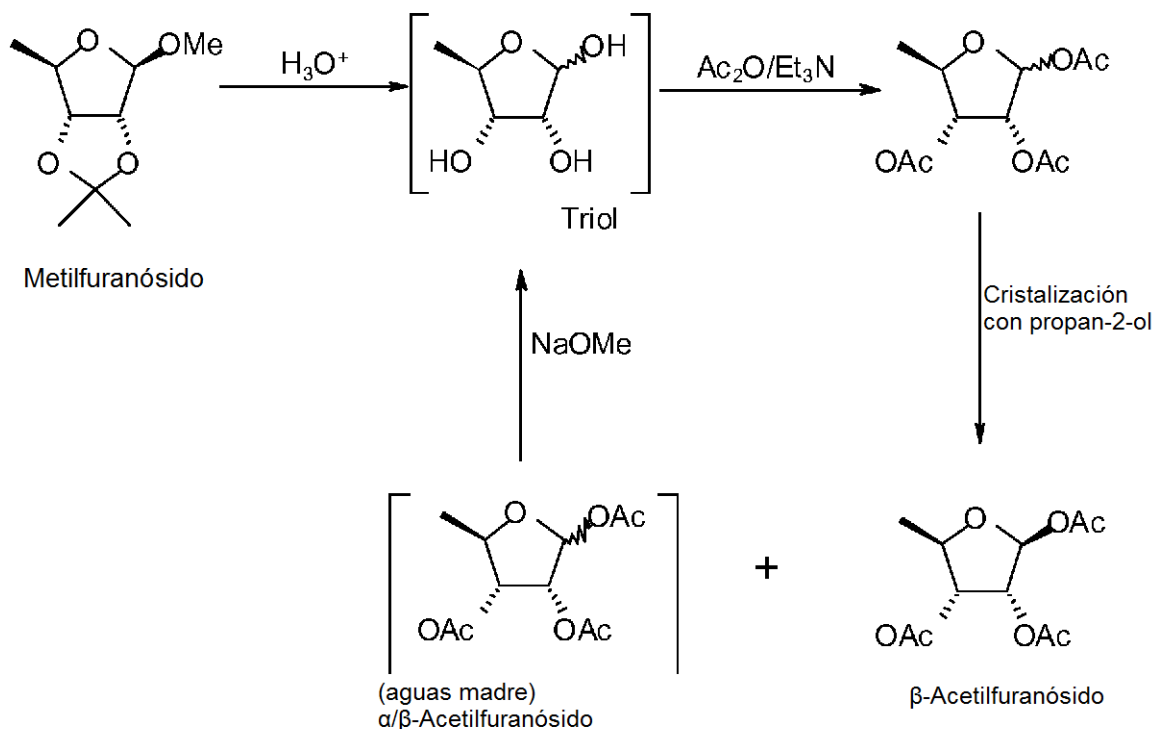
## DESCRIPCIÓN

Proceso para la recuperación de beta-acetilfuranósido

5 La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la recuperación de  $\beta$ -acetilfuranósido adicional ( $\beta$ -ACF,  $\beta$ -5-desoxi-1,2,3-tri-O-acetil-D-ribofuranosa) a partir de corrientes residuales de aguas madre y procesos procedentes de una síntesis inicial de ACF.

10 El ACF se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos, como por ejemplo se describe en Helvetica Chimica Acta, Vol. 65 (Nr. 149), Fasc. 5, 1982, 1531. La síntesis de ACF da lugar a una mezcla racémica de  $\alpha$ - y  $\beta$ -ACF que se puede separar por cristalización selectiva y, por tanto, precipitación en la mezcla de reacción. Normalmente, el  $\beta$ -ACF es el producto deseado, ya que es un material de partida valioso utilizado en la fabricación de, entre otros, derivados de citidina, como la capecitabina. La capecitabina es el principio activo del medicamento Xeloda™. La síntesis de ACF se puede resumir según el siguiente esquema de reacción 1:

15



Esquema 1

20 El documento EP 0 021 231 así como el documento WO 2005/040184 desvelan la reacción posterior de la mezcla racémica de ACF sin separar, que contienen tanto  $\alpha$ - como  $\beta$ -ACF en un producto final. Así la separación solo se lleva a cabo después de la reacción del  $\beta$ -anómero hasta el producto final deseado.

25 El documento WO 2008/105593 y P. Sairam y col., Carbohydrate Research, Vol. 338, No. 4, 2003, 303-306 también desvelan procesos para la fabricación de  $\beta$ -ACF.

30 En cualquiera de los métodos conocidos la mezcla de reacción residual remanente (aguas madre) contiene el 8-15 % en peso aproximadamente de  $\alpha/\beta$ -acetilfuranósido no precipitado (la relación  $\alpha/\beta$  es de 35:65 aproximadamente), que no se separa de la mezcla de reacción. En consecuencia, y en particular cuando se utiliza a escala industrial, se desperdician cantidades considerables de  $\beta$ -ACF valioso, se deben tratar cantidades enormes de residuos y los costes de todo el proceso de fabricación hasta el producto final se incrementan significativamente.

35 Por tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar un método mejorado para la recuperación de  $\beta$ -ACF sin separar residual de mezclas de reacción remanentes de una síntesis inicial de ACF, que en particular se puede utilizar a gran escala industrial, más en particular en la producción de 5'-desoxi-5-fluoro-N-(pentiloxicarbonil)citidina (capecitabina). Las ventajas del método de acuerdo con la presente invención son el aumento del rendimiento global del  $\beta$ -ACF, y por consiguiente también de la capecitabina, por ciclo de producción, reduciendo así los costes globales de producción. Además, el presente método hace que toda la fabricación sea más ecológica debido a que evita cantidades innecesariamente elevadas de residuos químicos. El método de acuerdo con la presente invención

también se podrá repetir opcionalmente en varios ciclos conectados en serie, mejorando así adicionalmente la eficacia del presente método.

#### Sumario de la invención

5 En una realización, la presente invención proporciona un método para la recuperación de  $\beta$ -ACF inicialmente no separado de las aguas madre remanentes de la síntesis de ACF, que comprende las siguientes etapas de reacción secuenciales:

- 10 a) La evaporación del disolvente residual a menos del 1 % de las aguas madre remanentes procedentes de una síntesis inicial de ACF, para aumentar el contenido de  $\alpha/\beta$ -ACF residual del 8 al 15 % en peso aproximadamente hasta el 25 al 45 % en peso aproximadamente, seguido de destilación del 60 al 80 % en peso aproximadamente y la posterior cristalización de  $\beta$ -ACF en el destilado mediante la adición de un disolvente adecuado;
- 15 b) la conversión química de la mezcla  $\alpha/\beta$ -ACF remanente en las aguas madre de la etapa a), en  $\beta$ -ACF por desacetilación y la posterior re-acetilación, seguido de la cristalización del  $\beta$ -ACF mediante la adición de un disolvente adecuado;
- c) la repetición opcional de la etapa a) y b) en un proceso cíclico secuencial (en sentido horario),

20 en el que el método de destilación se selecciona entre evaporación de película descendente, destilación molecular, destilación molecular centrífuga y evaporación de película fina.

25 En otra realización preferida más de acuerdo con la presente invención, la destilación del 60 al 80 % en peso aproximadamente en la etapa a) del proceso como se ha descrito anteriormente se lleva a cabo de 100 a 300 Pa y a una temperatura de calentamiento de 200 a 210 °C en un evaporador de película fina continua. La mezcla que se ha de destilar, sorprendentemente, no se descompone en estas condiciones aunque normalmente el  $\beta$ -acetilfuranósido comienza a descomponerse a 150 °C.

30 En otra realización preferida adicional, se proporciona el método descrito anteriormente, en el que la etapa b) comprende la desacetilación de  $\alpha/\beta$ -ACF en presencia de una base adecuada, seguido de neutralización con un ácido adecuado y seguido posteriormente de la reacción de re-acetilación en presencia de una base adecuada, un catalizador adecuado y un agente de acetilación adecuado.

35 En una realización particularmente preferida de acuerdo con la presente invención, la etapa a) del proceso como se ha descrito anteriormente se lleva a cabo de acuerdo con las condiciones específicas como se describe en el Ejemplo 1 adjunto; y la etapa b) del proceso se lleva a cabo de acuerdo a las condiciones específicas como se describe en el Ejemplo 2 adjunto.

40 En otra realización particularmente preferida, se proporciona el proceso para la recuperación de  $\beta$ -ACF de acuerdo con la presente invención utilizado durante la fabricación de capecitabina.

#### Descripción detallada de la invención

##### *Definiciones*

45 El término "aguas madre" significa cualquier mezcla remanente de materiales de partida o subproductos residuales que quedan después de aislar un producto de reacción principal a partir de esa mezcla en cualquier etapa de acuerdo con el presente método. En particular, como se usa en este documento el término aguas madre significa la mezcla remanente después de la síntesis de ACF de acuerdo con el Esquema 1 anterior, que contiene cantidades residuales de  $\alpha/\beta$ -ACF junto con una variedad de impurezas y subproductos.

50 El término "destilación" o "método de destilación" como se usa en este documento significa preferentemente la evaporación por película descendente, destilación molecular, destilación molecular centrífuga, o evaporación de película fina. Un método de destilación particularmente preferido de acuerdo con la presente invención es el uso de un evaporador de película fina.

55 El término "disolvente adecuado" en relación con la cristalización del  $\beta$ -ACF significa preferentemente alcoholes alifáticos, lo más preferentemente propan-2-ol.

60 El término "etapa de reacción química" o "conversión química" como se usa en el presente documento significa la conversión de la mezcla de  $\alpha$ - y  $\beta$ -acetilfuranósido ( $\alpha/\beta$ -ACF), ambos que están presentes en una relación  $\alpha:\beta$  de 1:1 aproximadamente, hacia una mayor cantidad de  $\beta$ -acetilfuranósido por una serie de etapas de reacción química, en particular por desacetilación y posterior re-acetilación.

65 El término "base adecuada" en relación con la desacetilación en la etapa b) como se describe en el presente documento significa hidróxidos alcalinos o alcoholatos alcalinos, preferentemente metanolato de sodio (metóxido sódico).

El término "ácido adecuado" en relación con la etapa b) como se describe en este documento significa cualquier ácido convencional, preferentemente ácido clorhídrico.

5 El término "base adecuada" en relación con la re-acetilación en la etapa b) como se describe en el presente documento significa una base, preferentemente aminas alifáticas o aromáticas, más preferentemente trietilamina, N-metilpiperidina o piridina.

10 El término "agente de acetilación adecuado" en relación con la re-acetilación en la etapa b) como se describe en el presente documento significa anhídrido acético o halogenuros de acetilo, por ejemplo cloruro de acetilo.

15 El término "catalizador adecuado" en relación con la re-acetilación en la etapa b) como se describe en el presente documento significa amino-piridinas sustituidas, preferentemente 4-dimetilaminopiridina.

20 La desacetilación mencionada en la etapa b) anterior se lleva a cabo preferentemente en alcoholes alifáticos como disolventes, en particular metanol, y a temperaturas entre 0 y -20 °C, preferentemente entre -5 y -10 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se neutraliza con un ácido mineral, preferentemente ácido clorhídrico, hasta pH 4-6, preferentemente pH 5. El disolvente inicial, es decir el alcohol alifático, se elimina por destilación y se sustituye por un nuevo disolvente seleccionado entre hidrocarburos clorados, preferentemente cloruro de metileno o hidrocarburos aromáticos, preferentemente tolueno. Posteriormente la re-acetilación se lleva a cabo mediante la adición de una amina adecuada, preferentemente trietilamina, 4-dimetilaminopiridina y anhídrido acético a temperaturas inferiores a 30 °C, preferentemente de 15 °C a 20 °C.

25 A continuación se indican más detalles de las condiciones de las dos etapas a) y b) como se describe en este documento, junto con los procesos de tratamiento apropiados, y en particular por los ejemplos de trabajo adjuntos. El uso secuencial de las etapas a) y b), opcionalmente seguido de c), de acuerdo con los parámetros específicos, intervalos de temperatura, sustancias, disolventes y condiciones utilizadas en los ejemplos de trabajo 1 y 2 desvelados, forman, respectivamente, una forma de realización especialmente preferida de acuerdo con la presente invención.

30 La repetición opcional del ciclo de recuperación secuencial de acuerdo con la presente invención como se ha mencionado en la etapa c) anterior se puede realizar tantas veces como sea necesario. Pueden surgir posibles limitaciones en el número de ciclos de recuperación a partir de consideraciones técnicas y químicas, por ejemplo, si no se puede recuperar más  $\beta$ -ACF o si la cantidad de  $\beta$ -ACF recuperado se vuelve muy pequeña para justificar los costos de proseguir con ciclos de recuperación adicionales.

35 Las etapas esenciales del proceso de acuerdo con la presente invención en general se pueden llevar a cabo de la forma siguiente:

#### 40 *Recuperación por destilación de $\beta$ -acetilfuranósido*

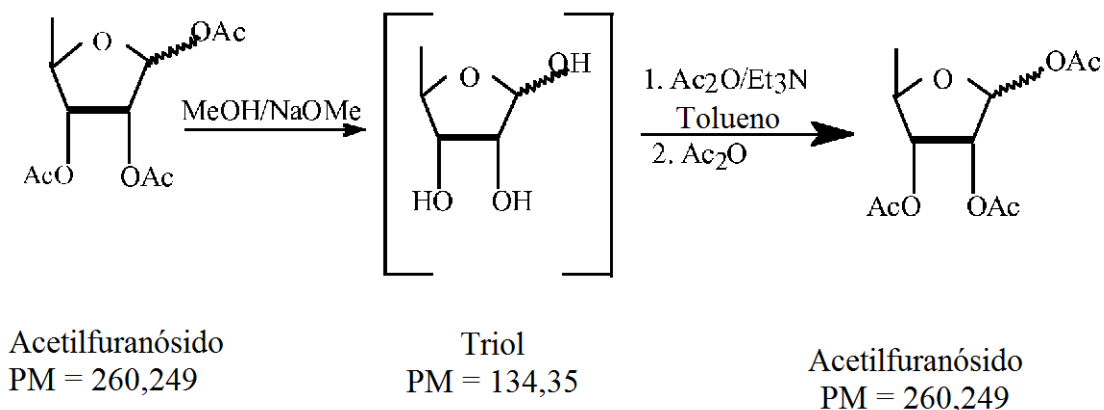
Las aguas madres y las corrientes de residuos remanentes del proceso químico convencional para obtener  $\beta$ -ACF de acuerdo con el Esquema 1 anterior contienen cantidades considerables de  $\alpha/\beta$ -acetilfuranósido además de una variedad de impurezas y subproductos.

45 Después de que el disolvente de aguas madres/corriente de residuos se elimine ("desolvatación") a presión reducida (de 0 a 100 kPa, preferentemente de 0 a 20 kPa) y de 10 a 100 °C, preferentemente de 30 a 80 °C, el residuo de evaporación obtenido se introduce en una destilación continua o semi-continua como evaporador de película fina, evaporador de película descendente, destilación molecular, o destilación molecular centrífuga. Se prefiere especialmente el uso de un evaporador de película fina o de destilación molecular.

50 A continuación el residuo se destila a presión reducida de 0 a 1000 Pa, preferentemente de 0 a 500 Pa, y a una temperatura de calentamiento de 100-210 °C (preferentemente 180-210 °C). El destilado se puede usar y procesar como aceite crudo o se disuelve y se cristaliza en un disolvente orgánico (preferentemente propan-2-ol).

#### 55 *Conversión química de las aguas madre de ACF*

La conversión de  $\alpha/\beta$ -acetilfuranósido en  $\beta$ -acetilfuranósido se puede llevar a cabo de acuerdo con el proceso del Esquema 2 a continuación:



Esquema 2

- 5 En una primera etapa, el disolvente de la síntesis de ACF inicial (Esquema 1) se separa por destilación. La desacetilación posterior se lleva a cabo con un disolvente adecuado tal como alcoholes alifáticos, preferentemente metanol y una base adecuada tal como hidróxidos alcalinos o alcoholatos alcalinos, preferentemente metóxido sódico, a temperaturas de reacción de 0 °C a -20 °C, preferentemente de -5 °C a -10 °C.
- 10 La mezcla de reacción se neutraliza con un ácido, preferentemente ácido clorhídrico, hasta pH 4-6, preferentemente pH 5. El alcohol se separa por destilación y el residuo se trata con un disolvente adecuado, tal como hidrocarburos clorados, preferentemente cloruro de metileno o hidrocarburos aromáticos, preferentemente tolueno.
- 15 Después de la adición de una amina, preferentemente trietilamina, se añade lentamente anhídrido acético por lotes a temperaturas por debajo de 30 °C, preferentemente de 15 °C a 20 °C. Adicionalmente se añade 4-dimetilaminopiridina y anhídrido acético. El lote se inactiva con agua y se añade un disolvente adecuado tal como hidrocarburos clorados, preferentemente cloruro de metileno o hidrocarburos aromáticos, preferentemente tolueno.
- 20 La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae varias veces con el disolvente adecuado mencionado anteriormente. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución alcalina, preferentemente bicarbonato sódico, dando pH 8 después del lavado y se lava adicionalmente con agua. El disolvente se separa por destilación y se cristaliza el β-ACF en disolventes adecuados tales como alcoholes alifáticos, preferentemente propan-2-ol. El producto en bruto se recristaliza en un disolvente adecuado tal como alcoholes alifáticos, preferentemente propan-2-ol, lo que resulta en cristales blancos de β-acetilfuranósido con un contenido de <2 % en peso del α-anómero. El método descrito en este documento también se conoce como "Reprocesamiento químico" en la Figura 1 que presumen adicionalmente este proceso.
- 25

#### Breve descripción de los dibujos

- 30 Figura 1: Diagrama de flujo del proceso que resume el proceso de acuerdo con la presente invención.

#### **Ejemplos**

- 35 La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos de trabajo, que en ningún modo está previsto que limiten al alcance del presente método.

#### *Ejemplo 1: Recuperación por destilación de β-acetilfuranósido*

##### Destilación

- 40 3000 kg de aguas madre de acetilfuranósido (relación α/β 35:65) se evaporaron hasta un aceite (disolvente residual <1 %) de 30 a 80 °C y de 500 a 10.000 Pa (1000 kg de aceite residual aproximadamente). El aceite residual se destiló al vacío de 100 a 300 Pa y a una temperatura de calentamiento de vapor de 200 a 210 °C en un evaporador de película fina continua que produce 609 kg de destilado (que contiene α/β-acetilfuranósido) y 400 kg de residuos aproximadamente.
- 45

##### Cristalización

1247 kg de destilado (relación  $\alpha/\beta$  35:65) se disolvieron en 541 l de propan-2-ol de 20 a 25 °C y se enfrió de -12 a -8 °C. La suspensión resultante se agitó durante 6 horas para completar la cristalización. El cristalizado se aisló y se lavó con propan-2-ol frío.

5 Se obtuvieron 425 kg de producto blanco en bruto (2-3 % de humedad residual).

755 kg de producto en bruto se recrystalizaron en propan-2-ol (relación 1:1) en las mismas condiciones. Rendimiento: 748 kg de  $\beta$ -acetilfuranósido.

10 *Ejemplo 2: Conversión química de  $\alpha/\beta$ -acetilfuranósido*

811 kg de aguas madre de acetilfuranósido (250 kg de  $\alpha/\beta$ -acetilfuranósido aproximadamente) se concentraron por destilación para obtener un residuo oleoso (relación  $\alpha/\beta$  60:40). A continuación se añadieron 1060 l de metanol y se enfrió a -8 °C. A continuación se añadieron 127 l de metóxido sódico y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con 126 l de ácido clorhídrico semi-concentrado para llevar el pH a 5,1.

Se separaron por destilación 1235 l de disolventes. Se añadieron 212 l de tolueno; 322 l de trietilamina y 42 l de tolueno. Se añadieron lentamente 265 l de anhídrido acético, manteniendo la temperatura del lote entre 15-17 °C. La mezcla se agitó a 16-17 °C durante 1,5 horas. Se añadieron 6,06 kg de 4-dimetilaminopiridina y adicionalmente 367 l de anhídrido acético. El lote se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 212 l de agua y se añadieron 265 l de tolueno. Después se separar la capa acuosa, se extrajo 3 veces con 265 l de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 550 l de solución saturada de bicarbonato sódico, dando pH 8 después del lavado, y 530 l de agua. A continuación, el tolueno se separó por destilación y se añadieron 424 l de propan-2-ol y el residuo se disolvió. La solución se enfrió a -9 °C durante 6 horas. El cristalizado se aisló y se lavó con propan-2-ol frío. Se obtuvieron 205,2 kg de producto blanco (2-3 % de humedad residual). Por último, el producto en bruto se recrystalizó con 205 l de propan-2-ol. Rendimiento: 187,8 kg de  $\beta$ -acetilfuranósido.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para la recuperación de  $\beta$ -ACF no separado inicialmente de las aguas madre remanentes procedentes de la síntesis de ACF, que comprende las siguientes etapas de reacción secuenciales:

- 5
- a) La evaporación del disolvente residual a menos del 1 % de las aguas madre remanentes procedentes de una síntesis inicial de ACF, para aumentar el contenido de  $\alpha/\beta$ -ACF residual del 8 al 15 % en peso aproximadamente hasta el 25 al 45 % en peso aproximadamente, seguido de destilación del 60 al 80 % en peso aproximadamente y la posterior cristalización de  $\beta$ -ACF en el destilado mediante la adición de un disolvente adecuado;
- 10
- b) la conversión química de la mezcla  $\alpha/\beta$ -ACF remanente en las aguas madre de la etapa a), en  $\beta$ -ACF por desacetilación y posterior re-acetilación, seguido de cristalización del  $\beta$ -ACF mediante la adición de un disolvente adecuado;
- c) la repetición opcional de la etapa a) y b) en un proceso cíclico secuencial (en sentido horario), y

15

en el que el método de extracción se selecciona entre evaporación de película descendente, destilación molecular, destilación molecular centrífuga y evaporación de película fina.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la destilación del 60 al 80 % en peso aproximadamente de la etapa a) se lleva a cabo de 100 a 300 Pa y a una temperatura de calentamiento de 200 a 210 °C en un evaporador de película fina continua.

20

3. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la etapa b) comprende la desacetilación de  $\alpha/\beta$ -ACF en presencia de una base adecuada, seguido de neutralización con un ácido adecuado y seguido posteriormente de la reacción de re-acetilación en presencia de una base adecuada, un catalizador adecuado y un agente de acetilación adecuado.

25

4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso durante la fabricación de capecitabina.

30

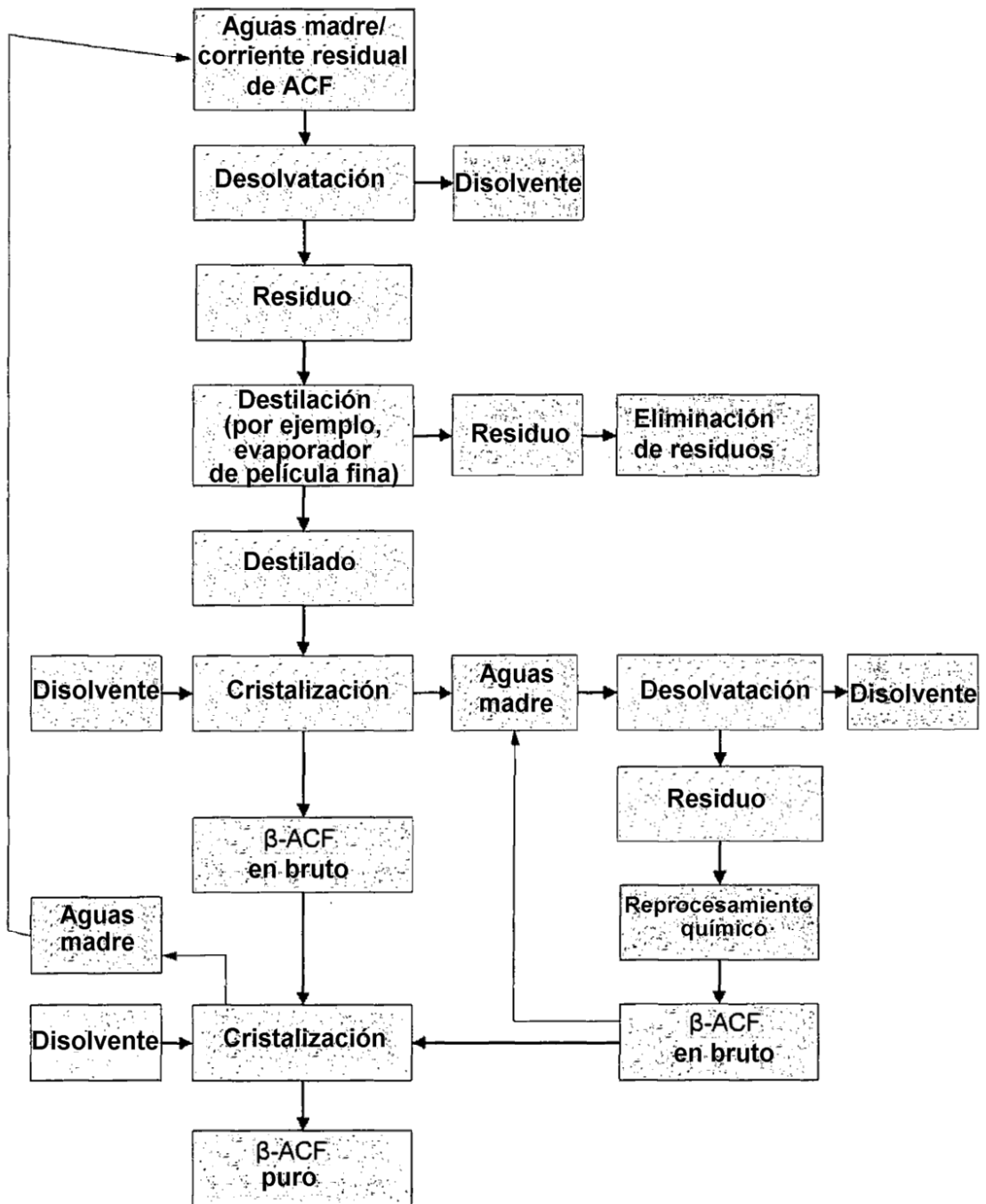


Figura 1: Diagrama de flujo del proceso que resume el proceso de acuerdo con la presente invención