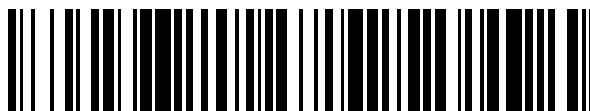


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 054**

51 Int. Cl.:

C07D 498/18 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2006** **E 14187517 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017** **EP 2862863**

54 Título: **Síntesis en un solo reactor de derivados tetrazólicos de sirolimus**

30 Prioridad:

14.12.2005 US 300671

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

15.11.2017

73 Titular/es:

ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064-3502, US

72 Inventor/es:

DHAON, MADHUP;
HSIAO, CHU-NUNG;
PATEL, SUBHASH;
BONK, PETER;
CHEMBURKAR, SANJAY y
CHEN, YONG

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 642 054 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

Síntesis en un solo reactor de derivados tetrazólicos de sirolimus

5 Campo Técnico

La presente invención se refiere a un método para preparar una composición que comprende zotarolimus y un antioxidante.

10 Antecedentes de la invención

Introducción

Sirolimus

15 Igual que el *moai* miró hacia el suelo, una expedición canadiense en 1964 excavó en la tierra para desenterrar un hongo que produjo una poderosa molécula inmunosupresora, antifúngica y anti-proliferación celular. De la Isla de Pascua a los laboratorios en Canadá, el hongo aterrizó en las manos de Suren Sehgal, que elucidó las propiedades de un compuesto purificado del hongo *Streptomyces hygroscopicus* en 1972, pero este hallazgo fue abandonado, víctima de las prioridades corporativas. Sehgal resucitó la investigación en 1987 y desarrolló el compuesto como inmunosupresor. Hoy en día, la rapamicina (bautizada como Rapa Nui, el nombre por el que los nativos de la isla de Pascua conocían su patria) se utiliza para reducir el riesgo de trasplantes de órganos y los efectos secundarios de los stents y está siendo investigado como un fármaco antitumoral.

25 La rapamicina, también conocida como sirolimus, es un antibiótico triénico macrocíclico que inhibe el crecimiento de hongos, particularmente contra *Candida albicans*, tanto *in vitro* como *in vivo* (Baker *et al.*, 1978; Sehgal, 1975; Sehgal, 1976; Sehgal *et al.*, 1975; Vezina *et al.*, 1975). Se ha demostrado que el sirolimus solo (Surendra, 1989) o combinado con picibanilo (Eng, 1983) tiene actividad antitumoral. En 1977, se demostró que el sirolimus era eficaz como inmunosupresor en modelos experimentales de encefalomiелitis alérgica (un modelo para esclerosis múltiple), artritis adyuvante y artritis reumatoide (Martel *et al.*, 1977). El sirolimus también inhibe eficazmente la formación de anticuerpos de tipo IgE (Martel *et al.*, 1977). Su estructura se muestra a continuación (VI).

35 ABT-578 [40-epi-(1-tetrazolil)-rapamicina], conocido hoy en día como zotarolimus, es un antibiótico trieno macrólido semisintético derivado de sirolimus. El Zotarolimus es un potente inhibidor de la proliferación de linfocitos de células T, similar a su precursor sirolimus. El Zotarolimus ha encontrado aplicaciones excepcionales en el recubrimiento de stents cardiovasculares, especialmente los stents liberadores de fármacos ("DES" en sus siglas inglesas) para minimizar la restenosis (Mollison *et al.*, 2003). El Zotarolimus existe en dos formas isoméricas, un pirano principal (isómero de 6 miembros en la posición 10) y un isómero de oxepano minoritario (isómero de 7 miembros en la posición 9), ambos los cuales son isómeros N-1 (Mollison, 2000).

40 Se han intentado otras modificaciones químicas de la rapamicina. Éstas incluyen la preparación de derivados mono- y di-éster de rapamicina (Caufield, 1992), 27-oximas de rapamicina (Failli, 1992a); análogo 40-oxo de rapamicina (Caufield, 1991); rapamicinas bicíclicas (Kao, 1992a); dímeros de rapamicina (Kao, 1992b); éteres silílicos de rapamicina (Failli, 1992b); y arilsulfonatos y sulfamatos (Failli, 1993).

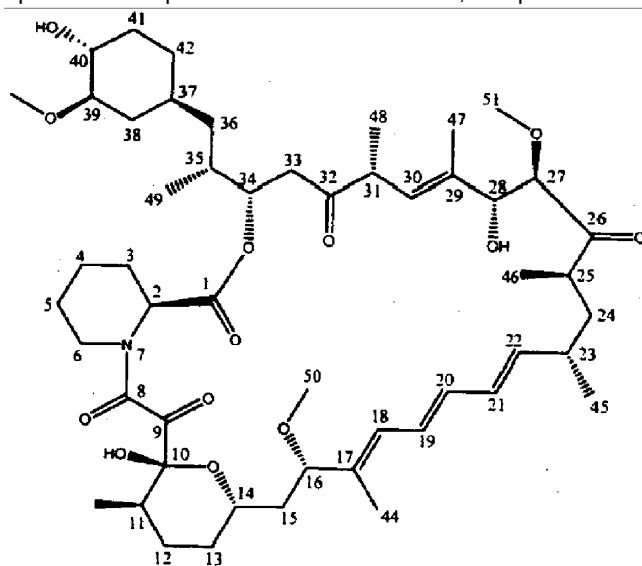
45 Además de sus actividades antifúngicas, inmunosupresoras y antitumorales, el sirolimus reduce la proliferación neointimal en modelos animales, así como la tasa de restenosis en humanos. El sirolimus también exhibe un efecto antiinflamatorio, una característica que apoya su selección como agente para el tratamiento de la artritis reumatoide. Los stents recubiertos con análogos de sirolimus, tales como everolimus y especialmente zotarolimus, son eficaces para prevenir la restenosis en pruebas clínicas.

Stents y otros dispositivos médicos implantables

55 Los stents se usan para tratar disminuciones serias en el diámetro del vaso o del conducto debido a una variedad de enfermedades y afecciones, especialmente enfermedades ateroscleróticas, y se usan a menudo después de la angioplastia. Si bien se utilizan con frecuencia en arterias, los stents también se utilizan en otras estructuras, incluyendo venas, conductos biliares, esófago, tráquea, bronquios grandes, uréteres y uretras. Los stents son la innovación del dentista inglés Charles Stent (1845-1901).

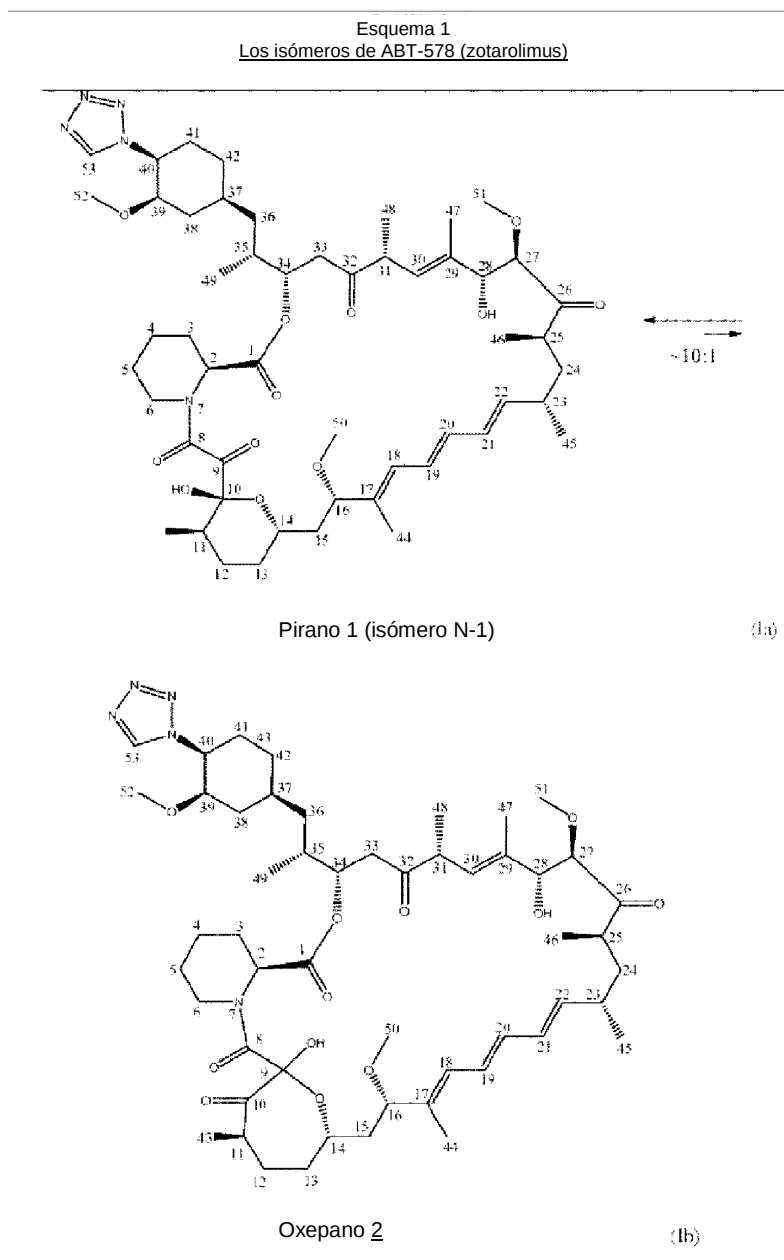
60 Aunque son eficaces en el tratamiento del estrechamiento deletéreo del lumen, los stents vasculares en un caso de ironía médica, también corren el riesgo de volver a crear la afección para cuyo tratamiento se utilizaron. Los stents pueden incurrir en el desarrollo de tejido endotelial grueso dentro del lumen -- la neointima. Si bien el grado de

desarrollo varía, la neointima puede crecer para obstruir la luz del vaso, un tipo de restenosis.



(VI)

Sirolimus (rapamicina)



Síntesis anteriores de zotarolimus

- 5 Mollison presentó varios métodos para generar zotarolimus a partir de sirolimus (Mollison, 2000). Por ejemplo, el hidroxilo C-40 de sirolimus se activa con la formación de triflato, y el triflato se purifica a continuación mediante cromatografía en columna. Durante la purificación de triflato, parte del intermediario activado revierte a sirolimus y su epímero, epi-sirolimus, debido a la presencia del agua durante la cromatografía. El triflato purificado se hace reaccionar a continuación en una segunda etapa con tetrazol para producir el derivado 40-epitetrazol de sirolimus, es decir, zotarolimus. El producto bruto se purifica a continuación mediante cromatografía en columna. Sin embargo, incluso con esta purificación, el producto final podría contener impurezas de sirolimus y epi-sirolimus.

Breve descripción de los dibujos

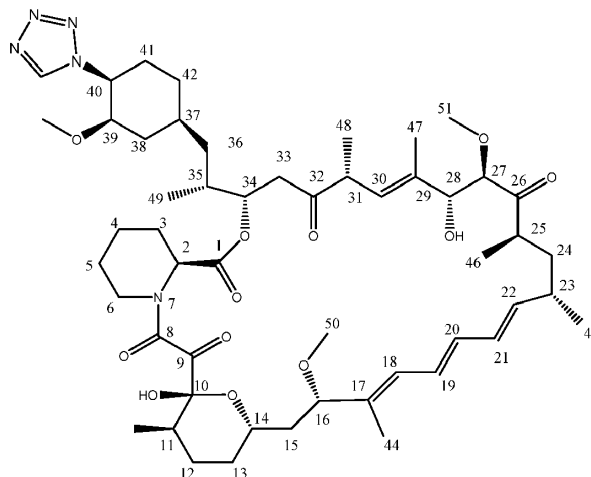
- 15 La **Figura 1** muestra un diagrama de flujo de una realización de un método en un solo reactor para preparar zotarolimus de acuerdo con la presente invención.
La **Figura 2** muestra un diagrama de flujo de una realización de un método en un solo reactor para preparar

zotarolimus de acuerdo con la presente invención.

Compendio de la invención

- 5 La invención describe métodos para realizar derivados de rapamicina en un solo reactor, y proporciona composiciones preparadas por medio de tales métodos que incluyen antioxidantes.

En un primer aspecto, la invención proporciona un método para preparar una composición que comprende

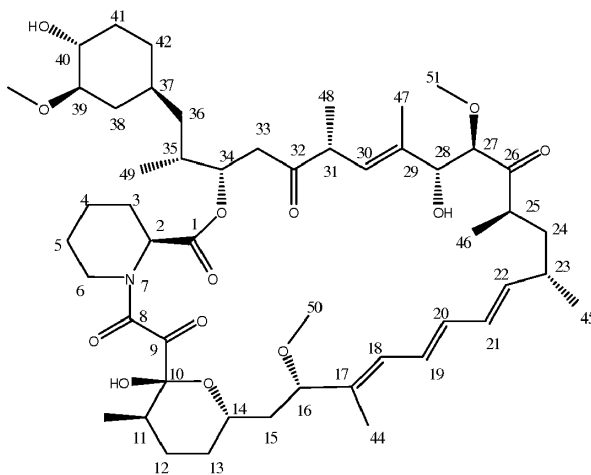


10

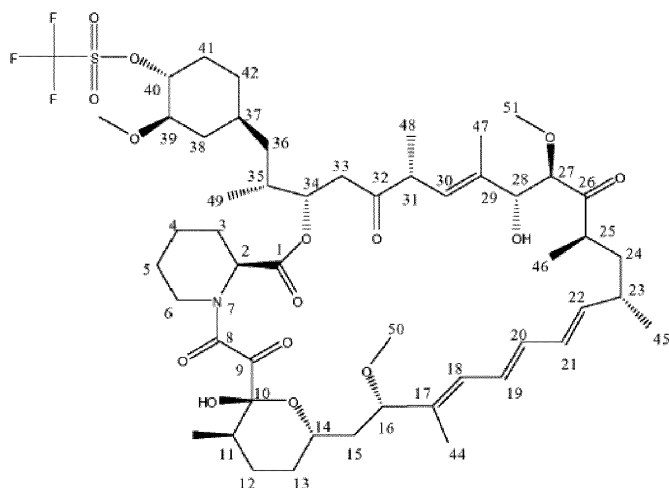
y un antioxidante
comprendiendo el procedimiento:

15

(a) hacer reaccionar una molécula de fórmula

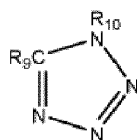


con anhídrido tríflico para producir una molécula de Fórmula VII:



(Fórmula VII)

(b) hacer reaccionar la molécula de Fórmula VII con una molécula de Fórmula IV:



(Fórmula IV)

y
(c) añadir un antioxidante;
en donde:

R₉ y R₁₀ son cada uno H;
las reacciones de las etapas (a) y (b) se realizan en un solo reactor; y
la etapa (b) se lleva a cabo en diisopropiletilamina y diclorometano o acetato de isopropilo.

La etapa (a) del método se lleva a cabo en presencia de una base no nucleófila, tal como 2,6-dimetilpiridina o diisopropiletilamina. La etapa (a) también se lleva a cabo en un disolvente, tal como acetato de isopropilo o diclorometano. En algunas realizaciones, el diclorometano se intercambia por acetato de isopropilo antes o durante la etapa (b).

En la molécula representada por la fórmula IV, R₉ y R₁₀ son h

La etapa (b) se lleva a cabo en presencia de un disolvente, que es diisopropiletilamina y acetato de isopropilo o diclorometano.

En la presente invención, el zotarolimus se proporciona mediante el nuevo método de la invención a partir de rapamicina.

La invención proporciona composiciones de zotarolimus preparadas mediante los métodos de la invención formulados con un antioxidante, tal como 3,5-di-terc-4-butilhidroxitolueno, DL-α-tocoferol, galato de propilo, palmitato de ascorbilo, terc-butil-4-hidroxianisol o 2-terc-butil-4-hidroxianisol y ácido fumárico. En una realización, el antioxidante es 3,5-di-terc-4-butilhidroxitolueno.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un procedimiento en un solo reactor para la preparación de un análogo tetrazólico de sirolimus en la posición C-40, produciendo zotarolimus, eliminando prácticamente las impurezas de sirolimus y epi-sirolimus de métodos anteriores y presentando un método más eficiente de fabricación del producto farmacéutico. En este método, se genera triflato en acetato de isopropilo (IPAc) o diclorometano (DCM) como disolvente en

presencia de una base no nucleófila como 2,6-lutidina, u otras piridinas sustituidas como 2,6-di-terc-butilpiridina o 2,4,6-colidina, piridina, o diisopropiletil amina de base de Hunig (DIEA). Cuando se utiliza IPAc como disolvente durante la formación de triflato, las sales se pueden filtrar y la solución de triflato disolver con tetrazol en presencia de DIEA. Cuando se utiliza DCM como disolvente durante la formación de triflato, el disolvente se cambia a IPAc. Posteriormente, la reacción de S_N2 con tetrazol se lleva a cabo en IPAc y tetrazol con DIEA como base. El producto bruto después de la eliminación del disolvente se purifica mediante cromatografía en columna en THF/heptano seguido de heptano/acetona. El producto purificado se puede aislar como un sólido por tratamiento con t-butil metil éter (t-BME)/heptano. El zotarolimus así obtenido es inestable a temperatura ambiente, pero puede estabilizarse mediante la adición de antioxidantes, tales como BHT (2,6-di-t-butil-4-metilfenol, hidroxitolueno butilado), 2,6-di-t-butil-4-etilfenol (DEP), 2,6-di-t-butil-4-metoxifenol (DMP). Algunas de las ventajas significativas del método en un solo reactor incluyen:

1. Eliminación de la purificación del triflato, que en los métodos anteriores era una fuente significativa de impurezas en el producto final;
2. Reducción adicional de los niveles de subproductos de sirolimus y epi-sirolimus, formados durante la reacción S_N2, purificando el producto bruto del método en THF:heptano;
3. Utilización de los disolventes apróticos de la reacción S_N2 que pueden ser fácilmente recuperados y reutilizados, reduciendo así los costes y los problemas medioambientales de los métodos anteriores;
4. Fácil aislamiento y purificación del producto mediante disolución en t-BME y adición de heptano o mediante un procedimiento de adición inversa;
5. Fácil estabilización del producto limpio añadiendo antioxidantes; y
6. Fácil aislamiento mediante liofilización en acetonitrilo o acetonitrilo:agua.

Definiciones

"Sustancia terapéutica" significa cualquier sustancia que cuando se administra a un sujeto apropiadamente a dosis apropiadas, tiene un efecto beneficioso sobre el sujeto.

Cuando cualquier sustituyente o variable (*p.ej.*, arilo, alcoxilo, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, *etc.*) aparece más de una vez en una fórmula, tal definición de variable o de sustituyente en cada caso es independiente de su definición en cada otro caso, a menos que se indique lo contrario. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables que están en un constituyente de los compuestos de la invención sólo son admisibles si tales combinaciones dan como resultado un compuesto estable.

La nomenclatura entre paréntesis utilizada en la definición de sustituyentes tales como R¹ (*p.ej.*, (H, OR⁶)) pretende reflejar los sustituyentes en ambas valencias del átomo relevante. La invención no se limita a isómeros particulares y el orden de los radicales entre paréntesis no sugiere una configuración concreta.

"Aciloxi" significa -OC(O)-(alquilo) y -OC(O)-(arilo).

"Alquenilo" solo o combinado, significa un radical alquilo que tiene uno o más dobles enlaces. Algunos ejemplos de tales radicales alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, 1-butenilo, cis-2-butenilo, trans-2-butenilo, isobutilenilo, cis-2-pentenilo, trans-2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1-octenilo, decenilo, dodecenilo, tetradecenilo, hexadecenilo, cis- y trans-9-octadecenilo, 1,3-pentadienilo, 2,4-pentadienilo, 2,3-pentadienilo, 1,3-hexadienilo, 2,4-hexadienilo, 5,8,11,14-eicosatetraenilo y 9,12,15-octadecatrienilo.

"Alcoxilo" significa un grupo alquilo unido a oxígeno.

"Alquilo", solo o combinado, significa un radical alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a aproximadamente 22 átomos de carbono, de aproximadamente 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono o de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Algunos ejemplos de tales radicales incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, octilo, nonilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo y eicosilo.

"Alquilcicloalquenilo" y "alquenilcicloalquenilo" significan un radical cicloalquenilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con un radical alquilo o alquenilo como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos de radicales alquilcicloalquenilo y alquenilcicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, 1-metil-2-ciclopentilo, 1-hexil-2-ciclopentenilo, 1-etil-2-ciclohexenilo, 1-butil-2-ciclohexenilo, 1-(9-octadecenil)-2-ciclohexenilo y 1-(2-pentenil)-2-ciclohexenilo.

"Alquilcicloalquilo" y "alquenilcicloalquilo" significan un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con un radical alquilo o alquenilo como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos de radicales

alquilcicloalquilo y alquencilcicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-etilciclobutilo, 1-metilciclopentilo, 1-hexilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 1-(9-octadecenil)ciclopentilo y 1-(9-octadecenil)ciclohexilo.

5 "Alquinilo" solo o combinado, significa un radical alquilo que tiene uno o más enlaces triples. Algunos ejemplos de tales grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo (propargilo), 1-butinilo, 1-octinilo, 9-octadecinilo, 1,3-pentadiinilo, 2,4-pentadiinilo, 1,3-hexadinilo, y 2,4-hexadiinilo.

"Amino" significa -NH₂, -N(alquilo)₂, -NH(alquilo), -N(arilo)₂, y -NH(arilo).

10 "Aralquilo", solo o combinado, significa un radical alquilo o cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente en el que un átomo de hidrógeno está sustituido con un radical arilo como se ha definido anteriormente, tal como bencilo, 2-feniletilo y similares.

15 "Arilo" solo o combinado, significa un radical fenilo o naftilo que porta opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclo, alcoxiarilo, alcarilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, amina, ciano, nitro, alquiltio, fenoxi, éter, trifluorometilo y similares, tales como fenilo, p-tolilo, 4-metoxifenilo, 4-(terc-butoxi)fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-hidroxifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y similares.

20 "Cicloalquenilo" solo o combinado, significa un radical cicloalquilo que tiene uno o más dobles enlaces. Algunos ejemplos de radicales cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclooctenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo y ciclooctadienilo.

25 "Cicloalquenilalquilo" significa un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente que está sustituido con un radical cicloalquenilo como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos de radicales cicloalquenilalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-ciclohexen-1-ilmetilo, 1-ciclopenten-1-ilmetilo, 2-(1-ciclohexen-1-il)etilo, 3-(1-ciclopenten-1-il)propilo, 1-(1-ciclohexen-1-ilmetil)pentilo, 1-(1-ciclopenten-1-il)hexilo, 6-(1-ciclohexen-1-1-il)hexilo, 1-(1-ciclopenten-1-il)nonilo y 1-(1-ciclohexen-1-il)nonilo.

30 "Cicloalquilo" solo o combinado significa un radical cicloalquilo que contiene de 3 a aproximadamente 10, preferiblemente de 3 a aproximadamente 8 y lo más preferiblemente de 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de tales radicales cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y perhidronaftilo.

35 "Cicloalquilalquilo" significa un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente que está sustituido con un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos de radicales cicloalquilalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, (4-isopropilciclohexil)metilo, (4-t-butilciclohexil)metilo, 3-ciclohexilpropilo, 2-ciclohexilmetilpentilo, 3-ciclopentilmetilhexilo, 1-(4-neopentilciclohexil)metilhexilo, y 1-(4-isopropilciclohexil)metilheptilo.

40 "Cicloalquilocicloalquilo" significa un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con otro radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos de radicales cicloalquilocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilciclopentilo y ciclohexilciclohexilo.

45 "Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

50 "Heterociclo" incluye un anillo heterocíclico bicíclico mono- o bicíclico de 5 a 7 miembros estable o bicíclico de 7 a 10 miembros que está saturado o insaturado y consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede ser cuaternizado e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que un anillo heterocíclico se fusiona con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede anclarse en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado una estructura estable. Algunos ejemplos de elementos heterocíclicos incluyen piperidilo, piperidinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furilo y tienilo. El heterociclo puede estar sustituido de tal manera que los átomos de carbono anclados a un heteroátomo no estén directamente sustituidos con un heteroátomo, con uno a cuatro miembros que pueden ser alquilo C₁-C₆, arilo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro y halógeno.

60 "Heterocíclico" significa estructuras anulares que contienen al menos otro tipo de átomo, además del carbono, en el anillo. El más común de los otros tipos de átomos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. Algunos ejemplos de heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, piperidilo, imidazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, furilo, tienilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

"Cetona" significa -C(O)-.

N-acilamino significa NHC(O)-(alquilo) y -NHC(O)-(arilo).

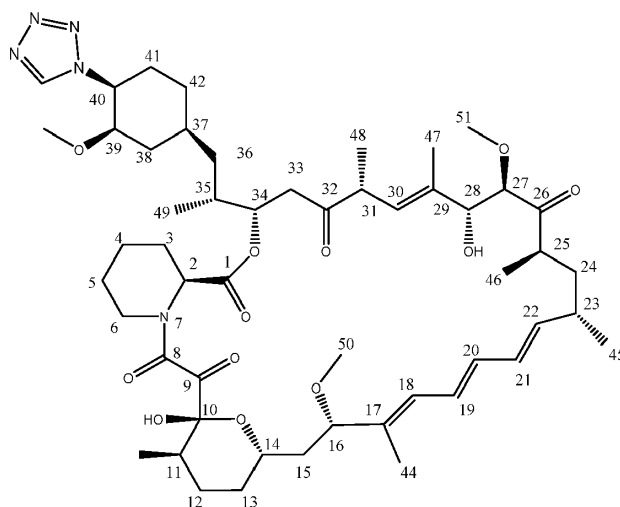
5 "Heterociclo que contiene nitrógeno" significa estructuras anulares en las que 2 carbonos y un nitrógeno del anillo son también parte del ligando macrocíclico de quince miembros. La estructura anular 10 puede contener de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 o de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 átomos de carbono, puede estar sustituido o no sustituido, parcialmente o totalmente insaturado o saturado, y también puede contener átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre en la porción del anillo que no es también parte del ligando macrocíclico de quince miembros.

10 "Cíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado" significa estructuras anulares fusionadas en las que 2 carbonos del anillo son también parte del ligando macrocíclico de quince miembros. La estructura anular puede contener de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono o de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, y puede contener también una o más otras clases de átomos además del carbono. El más común de los otros tipos de átomos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura anular también puede contener más de un anillo.

15 "Estructura anular saturada, parcialmente saturada o insaturada" significa una estructura anular en la que un carbono del anillo es también parte del ligando macrocíclico de quince miembros. La estructura anular puede contener de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono y también puede contener átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre.

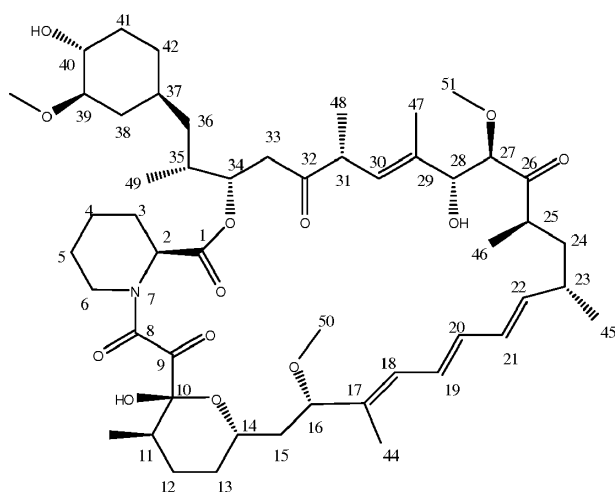
Práctica de la invención

25 Para preparar una composición que comprende

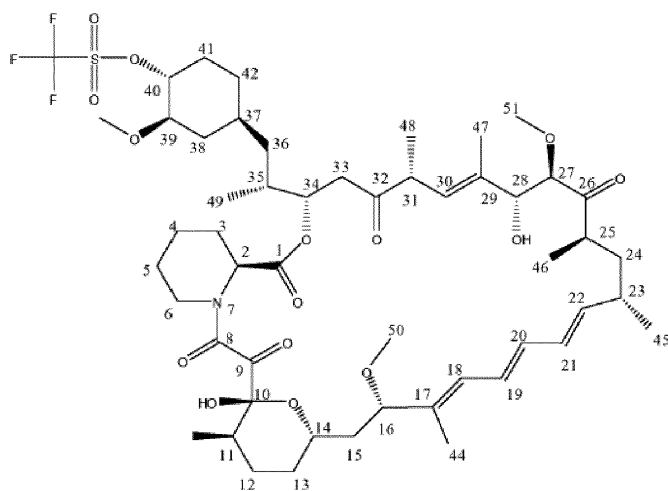


30 y un antioxidante comprendiendo el procedimiento:

(a) hacer reaccionar una molécula de fórmula



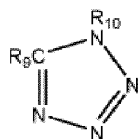
con anhídrido tríflico para producir una molécula de Fórmula VII:



(Formula VII)

5

(b) hacer reaccionar la molécula de Fórmula VII con una molécula de Fórmula IV:



(Formula IV)

10

y
(c) añadir un antioxidante;
donde:

R_9 y R_{10} son cada uno H;

las reacciones de las etapas (a) y (b) se realizan en un solo reactor; y

15

la etapa (b) se lleva a cabo en diisopropiletilamina y diclorometano o acetato de isopropilo.

Etapla (a)

20 Base La etapa (a) se lleva a cabo en presencia de una base no nucleófila, preferiblemente 2,6-dimetilpiridina o

diisopropiletilamina.

Disolvente Esta etapa se lleva a cabo también en presencia de un disolvente, tal como acetato de isopropilo o diclorometano. Si el disolvente es diclorometano, se puede cambiar por acetato de isopropilo antes o durante la etapa (b).

Etapa (b)

En la molécula de fórmula IV, R_9 y R_{10} son H.

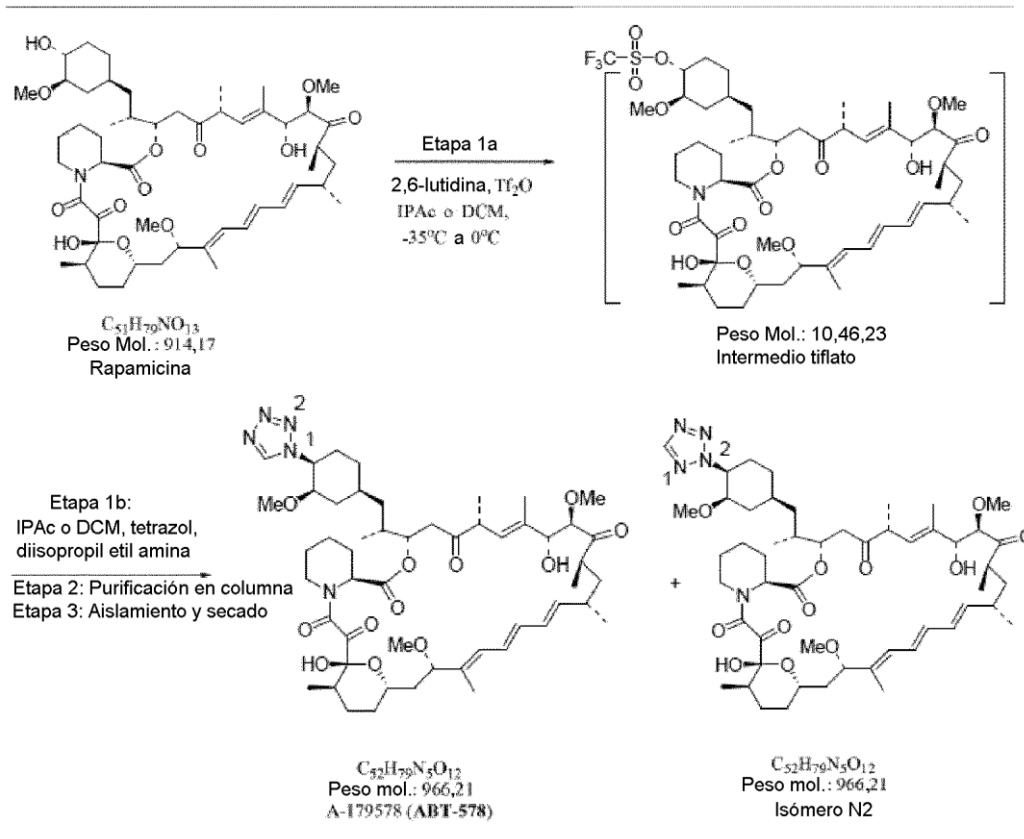
Disolvente La etapa (b) también se lleva a cabo en presencia de un disolvente, que es diisopropiletilamina con acetato de isopropilo o diclorometano.

El **Esquema 2** representa un resumen de una realización preferida de la invención;

La **Figura 1** muestra un diagrama de flujo que describe las etapas en el proceso en un solo reactor para preparar zotarolimus. En una primera realización, el sirolimus (comercialmente disponible o producido como se ha descrito ((Paiva *et al.*, 1991; Sehgal *et al.*, 1975; Vezina *et al.*, 1975) se disuelve en DCM:tolueno (por ejemplo 1:2) **100**. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad **105**, y el proceso de secado azeotrópico **105** se repite 1-5 veces más, más preferiblemente 2-4 veces, más preferiblemente dos veces, preferiblemente con DCM:tolueno. El sólido espumoso resultante se disuelve en IPAc **110**, y a continuación se añade 2,6-lutidina **115**. La solución se enfría a -30°C **115**. A continuación se añade lentamente anhídrido tríflico a la solución **115**. Después de agitar la mezcla de reacción, la solución se filtra bajo nitrógeno. Las sales recuperadas **120** se lavan con IPAc **125**. A las sales se les añaden 1-H-tetrazol y DIEA **130**. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente (p.ej., $22-25^{\circ}\text{C}$) **135** y a continuación se concentra. La mezcla de reacción bruta se purifica utilizando, por ejemplo, una columna de gel de sílice y utilizando, p.ej., THF:heptano 1:1 para la elución **140**. Las fracciones se controlan para determinar el isómero N-1 (que eluye más lentamente que el isómero N-2), se agrupan y se concentran, formando un aceite. El aceite se disuelve en DCM mínimo y la solución se carga en una columna de gel de sílice empaquetada, por ejemplo, en heptano/acetona 65:35 **145**. La columna se eluye, por ejemplo, con heptano:acetona 65:35, las fracciones controladas para el producto puro, se agrupan y se concentran **150**.

ESQUEMA 2

Compendio del procedimiento en un reactor para sintetizar zotarólimus



El producto purificado se disuelve a continuación en t-BME, y después se añade lentamente n-heptano para formar un precipitado mientras se agita vigorosamente la solución **150**. Los sólidos precipitados se agitan a $5-10^\circ\text{C}$, se filtran, se lavan de nuevo con heptano y se secan sobre el embudo con nitrógeno. El producto se disuelve en acetona y se trata con BHT **155**. La solución se concentra, se disuelve en acetona, y después se concentra a sequedad. El producto se seca a continuación a vacío a 47°C **160**.

En una segunda realización preferida, en el diagrama de flujo mostrado en la **Figura 2**, se disuelve sirolimus en DCM **200**, **205**. Se añade 2,6-lutidina, la solución se enfría a -30°C y se añade lentamente anhídrido trifílico **210**. La mezcla de reacción **215** se mezcla y se añade tetrazol, seguido de DIEA **220**. La mezcla de reacción se incuba a aproximadamente 25°C **225**, y después se carga en columnas de gel de sílice preparadas, por ejemplo, en THF:n-heptano 1:1 (v/v) **230**. La mezcla de reacción bruta se purifica con THF:n-heptano 1:1. Las fracciones que contienen el producto se recogen y se concentran **235**. Los sólidos concentrados se disuelven en DCM mínimo y se cargan en una columna de gel de sílice **240**, se emban, por ejemplo, en n-heptano:acetona 70:30. La columna se eluye, y las fracciones que contienen producto puro se concentran **245**. El producto purificado se disuelve en t-BME y se añade lentamente a n-heptano **250**. Los sólidos precipitados se filtran, se lavan con n-heptano y se secan **255**. Se añade BHT a los sólidos, y los sólidos se disuelven en acetona, se filtran y se concentran **260**. El residuo se trata con acetona dos veces **260** y se concentra cada vez hasta sequedad. El producto se seca a continuación a vacío **260**.

En una tercera realización, se disuelve sirolimus (rapamicina) en diclorometano. Se añade 2,6-lutidina y la solución se enfría a -30°C . Se añade lentamente anhídrido trifílico. Después de agitar la reacción, la solución se calienta a 10°C . La solución de reacción se concentra y el residuo se disuelve en IPAC. Se añade 1-H-tetrazol, seguido de DIEA y la mezcla de reacción se agita a $22-25^\circ\text{C}$. Después la solución se concentra y se purifica sobre una columna de gel de sílice eluyendo, por ejemplo, con THF:heptano 1:1. Las fracciones que contienen el isómero N-1 se recogen, se combinan y se concentran. El aceite resultante se disuelve en DCM mínimo y se carga sobre una columna de gel de sílice empaquetada, por ejemplo, en heptano/acetona 65:35. La columna se eluye con

heptano:acetona, y las fracciones que contienen el producto puro se concentran. El concentrado se disuelve en t-BME y se añade lentamente a n-heptano con agitación vigorosa. El precipitado se agita a continuación a 5-10°C durante no más de 1 hora, se filtra, se lava con heptano y se seca sobre el embudo con nitrógeno. Se añade BHT a los sólidos, y la mezcla se disuelve en acetona. A continuación, la solución se pasa a través de un filtro y se concentra. El residuo se trata con acetona dos veces más y se concentra cada vez a sequedad. El producto final se seca a vacío a 50°C.

Diferentes reactivos pueden ser sustituidos en los métodos de la invención para llevar a cabo la invención. Por ejemplo, la 2,6-di-t-butilpiridina y la DIEA pueden sustituir a la 2,6-lutidina para hacer triflato. Otras bases se pueden usar en esta etapa, incluyendo piridina, otras piridinas sustituidas, tales como 2,6-di-terc-butilpiridina o 2,4,6-colidina, y 4-dimetilaminopiridina (DMAP), N-metilmorfolina y otras que son evidentes para un experto en la técnica. También se pueden usar diversos disolventes y bases (en lugar de DIEA) en los métodos de la invención. Los ejemplos se proporcionan en la Tabla 1 a continuación.

TABLA 1

Reacción de desplazamiento S _N 2 en diversas bases	
Condiciones de reacción	Comentarios
IPAc/DIEA	Isómero N-1 favorecido
DCM/DIEA	Misma proporción de isómeros N-1:N-2
IPAc/DIEA	1/2 eq DIEA, reacción lenta
DME/DIEA	Similar a IPAc
THF/DIEA	Similar a IPAc
Dioxano/DIEA	Igual que IPAc
ACN/DIEA	Reacción lenta, proporción baja
DMA/DIEA	Descomp.
DMF/DIEA	Descomp.
IPAc/Lut	Reacción muy lenta, descomp.
IPAc/TEA	Lenta, misma proporción de isómeros N-1:N-2
IPAc/NMM	Reacción lenta, isómero N-2 favorecido
THF/TEA	Proporción baja N-1:N-2
IPAc/DBU	Reacción heterogénea, isómero N-2 favorecido
IPAc/K ₂ CO ₃	Reacción heterogénea, isómero N-2 favorecido
IPAc/DMAP	Reacción heterogénea
IPAc/sin base	Descomposición de triflato
THF/KOtBu	Heterogénea, lenta, isómero N-2 favorecido, descomposición.
IPAc/DIEA	33°C calentado, aumenta la velocidad de reacción

Bases y disolventes. Las bases fuertes, tales como 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), carbonato de potasio (K₂CO₃), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y terc-butoxido de potasio (KOtBu) producen una descomposición considerable y generalmente favorecen la formación de isómeros N-2 y por lo tanto no se prefieren. Las bases más débiles, tales como lutidina, TEA y NMM ralentizan la reacción S_N2 con la formación de ambos isómeros N-1 y N-2 a razones de aproximadamente 1:1. Los disolventes apróticos, tales como IPAc, DME, dioxano y THF tienen un buen rendimiento, favoreciendo el isómero N-1 y son preferidos. El uso de DCM proporciona isómeros en una razón de aproximadamente 1:1. Los disolventes polares apróticos como DMA y DMF conducen a la descomposición del producto de reacción.

Temperatura. La reacción puede acelerarse por calentamiento, aunque normalmente se observa descomposición. Sin embargo, la reacción normalmente se completa en 4 horas o antes; por lo tanto la mezcla de reacción puede ser procesada anteriormente, minimizando la degradación. Las temperaturas que son preferibles para acelerar la reacción de desplazamiento de S_N2 incluyen 20-35°C, preferiblemente 22-33°C, más preferiblemente 25-33°C, y lo más preferiblemente 28-30°C.

Antioxidantes. Para estabilizar el zotarolimus producido por los procedimientos en un solo reactor, se pueden utilizar antioxidantes. Pueden estar presentes en las composiciones a aproximadamente 1% en peso, más preferiblemente de 0,05% a 0,75%, y en el caso de 3,5-di-terc-4-butilhidroxitolueno (BHT), 0,5%. Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen 3,5-di-terc-4-butilhidroxitolueno, DL- α -(tocoferol, galato de propilo, palmitato de ascorbilo, 3-terc-butil-4-hidroxianisol o 2-terc-butil-hidroxianisol y ácido fumárico. Preferentemente, el antioxidante es BHT.

Ejemplos

Ejemplo 1 Procedimiento en un solo reactor con diclorometano-tolueno-acetato de isopropilo con filtración (1)

En este ejemplo, se preparó zotarolimus a partir de rapamicina en un procedimiento en un solo reactor utilizando diclorometano, tolueno y acetato de isopropilo; a continuación la preparación se purificó, se concentró y se secó. El producto purificado se caracterizó después por sus resonancias RMN H^1 , ^{13}C de los espectros COSY, ROESY, TOCSY, HSQC y HMBC.

Se disolvió rapamicina (10 g) en diclorometano (DCM, 25 ml) y tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. Este procedimiento de secado azeotrópico se repitió dos veces con DCM/tolueno. El sólido espumoso se disolvió en acetato de isopropilo (IPAc, 65 ml), y se añadió 2,6-lutidina (3,2 ml). La solución se enfrió a $-30^\circ C$ en acetonitrilo-baño de hielo seco, y se añadió lentamente anhídrido de trifílico (2,8 ml) en 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y después se filtró bajo atmósfera de nitrógeno. Las sales se lavaron con IPAc (10 ml). Se añadieron 1-H-tetrazol (2,3 g), seguido de diisopropiletilamina (DIEA, 7,4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y después se concentró. La mezcla de reacción bruta se purificó en una columna de gel de sílice (350 g) eluyendo con THF/heptano 1:1. Las fracciones que contenían el producto que eluía posteriormente (predominantemente el isómero N-1) se recogieron y se concentraron. El aceite concentrado se disolvió en DCM mínimo y se cargó en una columna de gel de sílice cargada empaquetada en heptano:acetona 65:35. La columna se eluyó con heptano:acetona 65:35, y las fracciones que contenían el producto puro se concentraron.

El producto purificado se disolvió a continuación en t-butilmetiléter (t-BME, 13,5 g) y se añadió lentamente n-heptano (53 g) con agitación vigorosa. Los sólidos precipitados se agitaron a $5-10^\circ C$ durante 2 horas, se filtraron, se lavaron con heptano y se secaron en el embudo con nitrógeno para proporcionar 3,2 g de producto húmedo. Los sólidos (1,0 g) se disolvieron en acetona (10 ml) y se trataron con 2,6-di-terc-butil-4-etilfenol (DEP, 0,2%). La solución se concentró, se disolvió en acetona (10 ml) y se concentró hasta sequedad. El producto se secó a vacío durante 18 horas a $47^\circ C$, proporcionando 0,83 g de zotarolimus. El producto se caracterizó por su RMN H^1 , RMN C^{13} a partir de sus espectros COSY, ROESY, TOCSY y HSQC y HMBC.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , posición entre paréntesis): ppm 0,73 (Me, 43); 0,81 (Me, 49); 0,84 (Me, 46); 0,89 (Me, 48); 0,98 (Me, 45); 1,41, 1,05 (CH₂, 24); 1,18, 1,10 (CH₂, 36); 1,52 (CH, 37); 1,53 (CH₂, 12 y 42); 1,59, 1,30 (CH₂, 5); 1,41, 1,67 (CH₂, 4); 1,11, 1,73 (CH₂, 38); 1,21, 1,83 (CH₂, 15); 1,21, 1,83 (CH₂, 13); 1,62 (Me, 44); 1,73 (Me, 47); 1,76 (CH, 35); 1,60, 2,09 (CH₂, 3); 1,93, 2,21 (CH₂, 41); 2,05 (CH, 11); 2,22 (CH, 23); 2,47 (CH, 25); 2,40, 2,77 (CH₂, 33); 3,06 (OCH₃, 50); 3,16 (OCH₃, 51); 3,22, 3,44 (CH₂, 6); 3,29 (OCH₃, 52); 3,29 (CH, 31); 3,60 (CH, 39); 3,62 (CH, 16); 3,89 (CH, 27); 4,01 (CH, 14); 4,02 (CH, 28); 4,95 (CH, 2); 5,02 (CH, 34); 5,10 (=CH, 30); 5,17 (CH, 40); 5,24 (OH, 28); 5,46 (=CH, 22); 6,09 (=CH, 18); 6,15 (=CH, 21); 6,21 (=CH, 20); 6,42 (=CH, 19); 6,42 (OH, 10), 9,30 (CH, 53).

RMN C^{13} (DMSO- d_6 , posición entre paréntesis): ppm 10,4 (Me, 44); 13,1 (Me, 47); 13,6 (Me, 46); 14,5 (Me, 49); 15,5 (Me, 43 y 48); 20,3 (CH₂, 4); 21,6 (Me, 45); 24,4 (CH₂, 4); 26,2 (CH₂, 12); 26,4 (CH₂, 3); 26,8 (CH₂, 41); 27,2 (CH₂, 42); 29,6 (CH₂, 13); 31,6 (CH₂, 38); 31,7 (CH, 37); 32,9 (CH, 35); 34,8 (CH, 11); 35,2 (CH, 23); 38,2 (CH₂, 36); 39,1 (CH, 25); 39,4 (CH₂, 33); 39,6 (CH₂, 24); 40,0 (CH₂, 15); 43,4 (CH₂, 6); 45,2 (CH, 31); 50,6 (CH, 2); 55,4 (OCH₃, 50); 55,8 (OCH₃, 52); 57,0 (OCH₃, 52); 55,9 (CH, 40); 66,2 (CH, 14); 73,4 (CH, 34); 75,6 (CH, 28); 77,4 (CH, 39); 82,3 (CH, 16); 85,7 (CH, 27); 99,0 (CH, 10); 125,3 (=CH, 30); 127,0 (=CH, 18 y 19); 130,4 (=CH, 21); 132,2 (=CH, 20); 137,2 (=CMe, 29); 137,7 (=CMe, 17); 139,2 (=CH, 22); 144,6 (CH, 53); 167,0 (C=O, 8); 169,1 (C=O, 1); 199,0 (C=O, 9); 207,5 (C=O, 32); 210,7 (C=O, 26).

Ejemplo 2 Procedimiento en un solo reactor con diclorometano-acetato de isopropilo (2)

En este ejemplo, se preparó zotarolimus a partir de rapamicina en un procedimiento en un solo reactor utilizando diclorometano e acetato de isopropilo. El compuesto se purificó después, se concentró y se secó.

Se disolvió rapamicina (10 g) en diclorometano (DCM, 100 g). Se añadió 2,6-lutidina (2,92 g). La solución se enfrió a $-30^\circ C$ en acetonitrilo-baño de hielo seco, y se añadió lentamente anhídrido trifílico (4,62 g) en 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y después se calentó a $10^\circ C$ en 15 minutos. La solución de reacción se concentró a continuación. El residuo se disolvió en IPAc (55 g). A continuación se añadieron 1-H-tetrazol (2,68 g),

seguido de diisopropiletilamina (DIEA, 7,08 g). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y después se concentró. La mezcla de reacción bruta se purificó en una columna de gel de sílice (360 g), eluyendo con THF:heptano 1:1. Se recogieron las fracciones que contenían el producto que eluía más tarde (principalmente N-1) y se concentraron. El aceite concentrado se disolvió en DCM mínimo y se cargó en una columna de gel de sílice (180 g) que se envasó en heptano:acetona 65:35. La columna se eluyó a continuación con heptano:acetona 65:35, y las fracciones que contenían el producto puro se concentraron.

El producto purificado se disolvió en t-butilmetiléter (t-BME, 23 g) y se añadió lentamente a n-heptano (80 g) con agitación vigorosa. Los sólidos precipitados se agitaron a 5-10°C durante no más de 1 hora, se filtraron, se lavaron con heptano y se secaron en el embudo con nitrógeno. Se añadió BHT (0,015 g) a los sólidos. Los sólidos se disolvieron en acetona (20 g), se pasaron a través de un filtro y se concentraron. El residuo se trató dos veces con acetona (20 g) y se concentró cada vez hasta sequedad. El producto se secó después a vacío durante 18 h a no más de 50°C para proporcionar 2,9 g de zotarolimus.

Ejemplo 3 Procedimiento en un solo reactor con diclorometano (3)

En este ejemplo, se preparó zotarolimus a partir de rapamicina en un procedimiento en un solo reactor utilizando diclorometano. A continuación, el compuesto se purificó, se concentró y se secó como se describe en el Ejemplo 2.

Se disolvió rapamicina (7,5 g) en DCM (30 g). Se añadió 2,6-lutidina (1,76 g). La solución se enfrió a -30°C en acetonitrilo-baño de hielo seco, y se añadió lentamente anhídrido triflico (2,89 g) en 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y a continuación se analizó para determinar la presencia de rapamicina para determinar el consumo en la reacción. Se añadió 1-H-tetrazol (1,44 g), seguido de DIEA (5,29 g). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente, y después se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice (270 g) preparada en THF:n-heptano 1:1 (v/v). La mezcla de reacción bruta se purificó con THF:n-heptano 1:1. Las fracciones que contenían el producto que eluía más tarde se recogieron y se concentraron. Los sólidos concentrados se disolvieron en DCM mínimo y se cargaron en una columna de gel de sílice (135 g) empaquetada en n-heptano:acetona 70:30. La columna se eluyó con n-heptano:acetona 70:30, y las fracciones que contenían producto puro, identificadas mediante cromatografía en capa fina (TLC), se concentraron.

El producto purificado se disolvió en t-BME (9 g) y se añadió lentamente a n-heptano (36 g) con agitación vigorosa a $10 \pm 10^\circ\text{C}$. Los sólidos precipitados se agitaron a 5-10°C durante no más de 1 hora, se filtraron, se lavaron con n-heptano y se secaron en el embudo con nitrógeno. Se añadió BHT (0,006 g) a los sólidos. Los sólidos se disolvieron en acetona (20 g), se pasaron a través de un filtro y se concentraron. El residuo se trató dos veces con acetona (20 g cada vez) y se concentró cada vez hasta sequedad. El producto se secó al vacío durante no más de 18 horas a no más de 50°C para proporcionar 2,5 g de zotarolimus.

El procedimiento anterior, cuando se lleva a cabo con rapamicina en presencia de 2,6-di-terc-butilpiridina o 2,4,6-colidina (2,3,5-trimetilpiridina) como no nucleófilo en la etapa 1a proporcionó zotarolimus de pureza aceptable, pero un rendimiento inferior.

Ejemplo 4 Purificación mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) de zotarolimus preparado por el método de síntesis en un solo reactor

En este ejemplo, se preparó zotarolimus a partir de rapamicina utilizando un método de síntesis en un solo reactor de la invención (usando DCM), y a continuación se sometió a una ronda adicional de purificación utilizando HPLC.

Se disolvió rapamicina (3,75 g) en diclorometano (DCM, 15 g). Se añadió después 2,6-lutidina (0,88 g). La solución se enfrió a -30°C en acetonitrilo-baño de hielo seco, y se añadió lentamente anhídrido triflico (1,45 g) en 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, y después se añadió 1-H-tetrazol (0,72 g), seguido de DIEA (2,65 g). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 25°C, y después se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice (115 g) preparada en n-heptano:acetona 70:30. La mezcla de reacción bruta se purificó con n-heptano:acetona 70:30. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron.

Los sólidos concentrados se disolvieron en acetonitrilo-agua y se cargaron en una columna C-18 TechniKrom (5 cm x 25 cm), y se eluyeron con acetonitrilo-agua 64:36 que contenía BHT al 0,1%. Las fracciones se analizaron mediante (RP)-HPLC de fase inversa, y las fracciones del producto se reunieron y se concentraron para eliminar el acetonitrilo. El producto se extrajo con acetato de etilo o acetato de isopropilo, se secó (sulfato de sodio) y se concentró.

El producto purificado se disolvió en t-BME (4,5 g) y se añadió lentamente a n-heptano (18 g) con agitación vigorosa a $\sim 10^\circ\text{C}$. Los sólidos precipitados se agitaron a 5-10°C durante no más de 1 hora, se filtraron, se lavaron con n-

heptano y se secaron en el embudo con nitrógeno. Se añadió BHT (0,005 g) a los sólidos. Los sólidos se disolvieron en acetona (20 g), se pasaron a través de un filtro y se concentraron. El residuo se trató con acetona dos veces (20 g) y se concentró cada vez hasta sequedad. El producto se secó al vacío durante no más de 18 horas a no más de 50°C para dar 1,2 g de zotarolimus de alta calidad.

Ejemplo 5 Análisis de estabilidad de zotarolimus preparado mediante métodos de síntesis en un solo reactor

Este ejemplo demuestra que el zotarolimus preparado de acuerdo con los métodos de la invención puede estabilizarse utilizando antioxidantes.

Varios lotes de zotarolimus preparados por los métodos en un reactor perdieron potencia significativa con el paso del tiempo. La pérdida de potencia fue mayor a temperatura elevada, pero no hubo cambios aparentes en el perfil de impurezas. La Tabla 2 presenta la potencia de un lote de zotarolimus a diversos intervalos de tiempo y condiciones de temperatura. Por ejemplo, incluso en un recipiente sellado a temperatura ambiente (25°C), la potencia disminuye de 95,1% a 69,8% a lo largo de 3 meses. Esta pérdida se exacerbó en un recipiente sellado cuando se mantuvo a 40°C de 96,0% a 37,4% en sólo dos meses.

La investigación posterior reveló que esta pérdida de potencia era debida a la degradación oxidativa de la molécula que daba lugar a múltiples productos de degradación. Se realizó un estudio de estabilidad para evitar esta oxidación utilizando antioxidantes fenólicos y se identificó BHT como un compuesto adecuado. Las Tablas 3 y 4 presentan datos de estabilidad utilizando BHT a diversas concentraciones (% representado p/p) y temperaturas. Por ejemplo, a 40°C, BHT al 0,5% mantuvo la potencia del 96,5% inicial a una potencia final de 95,9% durante aproximadamente tres meses, mientras que en condiciones similares en ausencia de BHT, la potencia se había reducido al 37,4% del 96% inmediatamente después de 2 meses.

TABLA 2

<u>Datos de estabilidad del zotarolimus (temperatura indica almacenamiento, % de potencia)</u>				
Tiempo después de la síntesis	5° C (sellado)	25° C (sellado)	25° C (sin sellar)	40° C (sellado)
Inicial	95,7	95,1	95,5	96,0
2 semanas	98,2	95,7	98,0	81,1
1 mes	95,0	88,8	91,6	61,9
2 meses	95,4	81,6	87,1	37,4
3 meses	95,1	69,8	75,5	Terminado

TABLA 3

<u>Estabilidad de Zotarolimus con diversas concentraciones de BHT a 4°C</u>					
BHT	0,0%	0,1%	0,2%	0,5%	1,0%
0 semanas	97,2	96,7	96,3	96,5	95,9
2 semanas	95,2	96,7	96,7	96,5	96,3
4 semanas	96,4	97,3	97,5	96,2	96,6
6 semanas	96,6	96,8	96,9	95,7	96,1
8 semanas	97,5	96,9	96,9	96,9	96,9
12 semanas	95,9	96,8	96,8	--	95,5

TABLA 4

<u>Estabilidad de Zotarolimus con diversas concentraciones de BHT a 40°C</u>				
BHT (p/p)	0,1%	0,2%	0,5%	1,0%
0 semanas	96,7	96,3	96,5	95,9
2 semanas	96,5	96,6	96,1	95,4
4 semanas	96,9	97,2	96,4	96,4

<u>Estabilidad de Zotarolimus con diversas concentraciones de BHT a 40°C</u>				
BHT (p/p)	0,1%	0,2%	0,5%	1,0%
6 semanas	96,1	97,1	95,7	95,6
8 semanas	96,2	97,0	96,1	96,5
12 semanas	95,6	--	95,9	95,8

Estos estudios de estabilidad confirman que para mantener la pureza, la potencia y la estabilidad del zotarolimus, es muy importante la adición de un antioxidante como BHT.

5 Ejemplo 6 Aislamiento y caracterización de isómeros en equilibrio de zotarolimus

El análisis en fase inversa de zotarolimus en una columna de C-18 o fenilo indicó que el isómero principal, que eluía antes, era la forma de pirano de 6 miembros frente a un isómero de oxepano (2) de 7 miembros y el isómero de oxepano como componente minoritario eluyó 3-4 minutos más tarde. En una HPLC de fase normal (gel de sílice-YMC Co. Ltd, Kyoto, Japón), las dos formas no tenían una separación en el momento inicial; sin embargo la forma de oxepano eluyó inmediatamente antes de la forma de pirano.

Con el fin de demostrar este equilibrio, cada forma se aisló por múltiples inyecciones de HPLC de zotarolimus en una columna de fenilo de fase inversa a pH 4. Cada forma aislada fue a continuación re-inyectada para estudiar su equilibrio a varios intervalos. El estudio indicó que la forma de pirano alcanzó un estado de equilibrio en 3-4 días, mientras que la forma de oxepano (un componente minoritario) no se había equilibrado completamente, incluso después de casi 6 días. Hubo alguna formación de ácido de anillo abierto durante el estudio. Los resultados de este estudio mostrados en la Tabla 5 (con tampón) y en la Tabla 6 (sin tampón) indican claramente que las dos formas están en equilibrio, en donde la forma de pirano es más termodinámicamente estable.

También se llevaron a cabo estudios en condiciones no tamponadas en una mezcla disolvente de acetonitrilo/agua. Se realizaron inyecciones múltiples de zotarolimus en una columna C-18 Altima (Alltech Associates, Inc.; Deerfield, IL) utilizando acetonitrilo al 66% en agua en un medio no tamponado. Se recogieron las formas de pirano y oxepano. Estas formas se reinyectaron en la columna C-18 para estudiar la razón de equilibrio a varios intervalos. Estos datos, descritos en las Tablas 4 y 5, sugirieron que el equilibrio entre dos isómeros fue rápido y se completó en ~7-8 horas. Estas observaciones confirmaron que el zotarolimus existe en una mezcla en equilibrio de pirano (1) vs oxepano (2) ~10:1.

TABLA 5

<u>Estudios de equilibrio de las formas pirano y oxepano de zotarolimus en tampón de pH 4</u>			
Pirano (P)		Oxepano (O)	
Hora	Razón P/O	Hora	Razón P/O
1,5 horas	99:1,	0,5 horas	1:99
3,5 horas	98:2,	3,5 horas	18:82
5,5 horas	97:3,	5,5 horas	21:71
7,5 horas	96:4	7,5 horas	36:63
50 horas	92:8	50 horas	70:28
5 días	90:9	5 días	83:16
Razón 6 días	9,8:1	Razón 6 días	6,6:1

TABLA 6

<u>Estudios de equilibrio de formas pirano y oxepano de zotarolimus sin tampón</u>			
Pirano (P)		Oxepano (O)	
Hora	Razón P/O	Hora	Razón P/O
2 horas	90:9	1,5 horas	26:70

Estudios de equilibrio de formas pirano y oxepano de zotarolimus sin tampón			
Pirano (P)		Oxepano (O)	
Hora	Razón P/O	Hora	Razón P/O
3,5 horas	88:9	3,5 horas	80:17
5 horas	87:9	5 horas	87:10
8 horas	86:9	7 horas	88:9
Razón 8 horas	9,8:1	Razón 7 horas	10:1

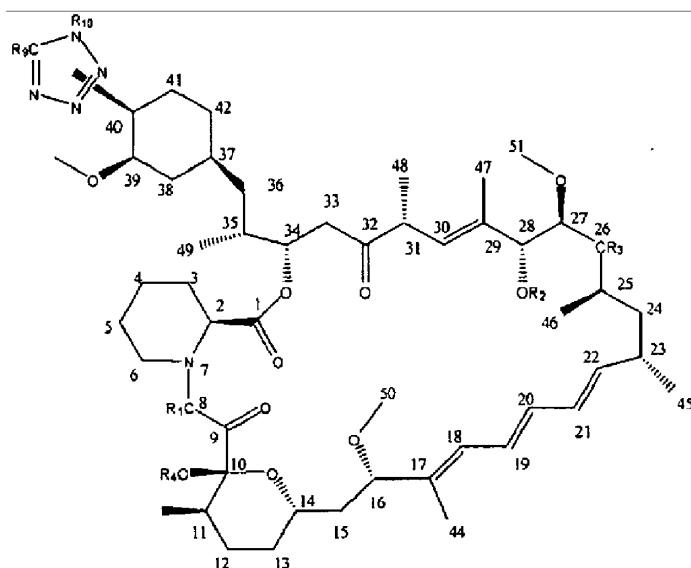
Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos y no deben tomarse como limitaciones del alcance de la invención, que está definida únicamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Serán evidentes para los expertos en la técnica diversos cambios y modificaciones de las realizaciones descritas. Tales cambios y modificaciones, incluyendo sin limitación los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, intermedios, síntesis, formulaciones y/o métodos de uso de la invención, pueden realizarse sin apartarse del alcance de la misma.

Referencias

- Baker, H., A Sidorowicz, S.N. Sehgal, and C. Vezina. 1978. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. III. In vitro and in vivo evaluation. J Antibiot (Tokyo). 31:539-45.
- Caufield. Patente de Estados Unidos Núm. 5.023.262. 1991. Hydrogenated Rapamycin Derivatives.
- Caufield. WO 92/05179. 1992. Carboxylic Acid Esters of Rapamycin.
- Eng. Patente de Estados Unidos Núm. 4.401.653. 1983. Combination of Rapamycin and Picibanil for the Treatment of Tumors.
- Failli. EPO 467606. 1992a. Rapamycin Derivatives.
- Failli. Patente de Estados Unidos Núm. 5.120.842. 1992b. Silyl Ethers of Rapamycin.
- Failli. Patente de Estados Unidos Núm. 5.177.203. 1993. Rapamycin 42-Sulfonates and 42-(N-Carboalkoxy) Sulfamates Useful as Immunosuppressive Agents.
- Higuchi, T., y V. Stella. 1987. Pro-drugs as Novel Delivery systems.
- Hughes, P., 1. Musser, M. Conklin, y R. Russo. 1992. The isolation, synthesis and characterization of an isomeric form of rapamycin. Tetrahedron Lett. 33:4739-4742.
- Kao. Patente de Estados Unidos Núm. 5.120.725. 1992a. Bicyclic Rapamycins.
- Kao. Patente de Estados Unidos Núm. 5.120.727. 1992b. Rapamycin Dimers.
- Martel, R.R., J. Klicius, y S. Galet. 1977. Inhibition of the immune response by rapamycin, a new antifungal antibiotic. Can J Physiol Pharmacol. 55:48-51.
- Mollison, K. Patente de Estados Unidos Núm. 6.015.815. 2000. Tetrazole-containing rapamycin analogs with shortened half-lives.
- Mollison, K., A LeCaptain, S. Burke, K. Cromack, P. Tarcha, Y.-C.J. Chen, y J. Toner. Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. 20030129215. 2003. Medical devices containing rapamycin analogs
- Paiva, N.L., A.L. Demain, y M.F. Roberts. 1991. Incorporation of acetate, propionate, and methionine into rapamycin by Streptomyces hygroscopicus. J Nat Prod. 54: 167 -77.
- Roche, E. 1987. Bioreversible Carriers in Drug Design. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.
- Sehgal, S.N. Patente de Estados Unidos Núm. 3,929,992. 1975. Rapamycin and Process of Preparation.
- Sehgal, S.N. Patente de Estados Unidos Núm. 3,993,749. 1976. Rapamycin and Process of Preparation.
- Sehgal, S.N., H. Baker, y C. Vezina. 1975. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. J Antibiot (Tokyo). 28: 727-32.
- Surendra. Patente de Estados Unidos Núm. 4.885.171. 1989. Use of Rapamycin in Treatment of Certain Tumors.
- Vezina, C., A. Kudelski, y S.N. Sehgal. 1975. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. J Antibiot (Tokyo). 28:721-6.

Por razones de integridad, varios aspectos de la descripción en los siguientes apartados numerados:

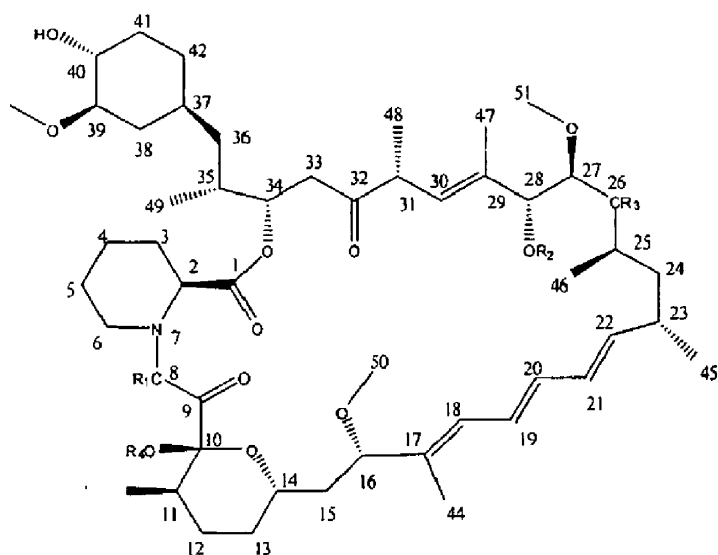
Apartado 1. Un método de preparación de una molécula de fórmula I:



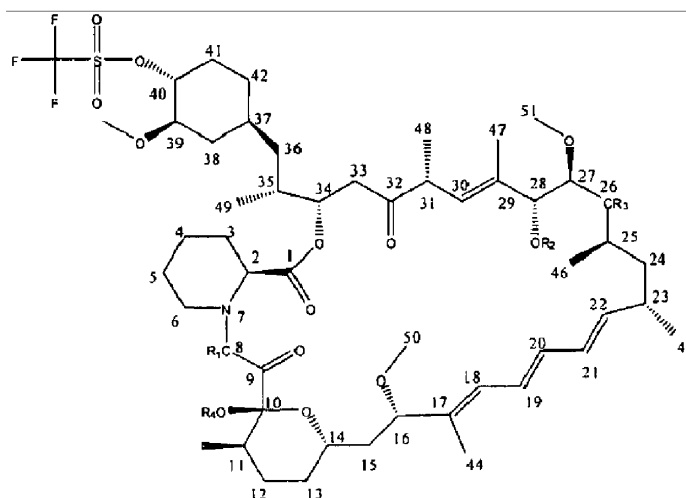
que comprende:

(a) hacer reaccionar una molécula de fórmula II:

5

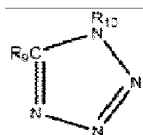


con anhídrido tríflico para producir una molécula de fórmula III:



y

(b) hacer reaccionar la molécula de fórmula III con una molécula de fórmula IV:



5

en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en =O (H, H) y (H, OH);

10

R_2 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, $-C(=O)R_6$, $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)NHR_6$, y $-C(=S)OR_6$;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en =O y OR_5 ; o R_2 y R_3 pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula $A-C(R_7)(R_8)-O-B$, donde A es un enlace al oxígeno unido al carbono 28 y B es un enlace al carbono 26;

15

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C1-C4;

R_6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C10, cicloalquilo C3-C6, grupos arilo y grupos heterocíclicos;

R_7 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-C6, o R_7 y R_8 tomados en conjunto son =O

20

R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alqueno, alquencilicloalqueno, alquencilicloalquilo, alquilo, alquilcicloalqueno, alquilcicloalquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcicloalquilo, cicloalquencilalquilo, heterociclilo, aza, amida, amonio, oxa, tia, sulfonilo, sulfinilo, sulfonamida, fosforilo, fosfinilo, fosfino, fosfonio, ceto, éster, alcohol, carbamato, urea, tiocarbonilo, boratos, boranos, boraza, sililo, siloxi, silaza y combinaciones de los mismos.

25

Apartado 2. El método del apartado 1, realizado en un solo reactor.

Apartado 3. El método del apartado 1, en donde la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de una base no nucleófila.

30

Apartado 4. El método del apartado 3, en donde la base no nucleófila comprende una piridina sustituida, diisopropiltilamina o piridina.

35

Apartado 5. El método del apartado 4, en donde la piridina sustituida comprende 2,6-lutidina, 2,6-di-terc-butilpiridina o 2,4,6-colidina.

Apartado 6. El método del apartado 3, en donde la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

40

Apartado 7. El método del apartado 6, en donde el disolvente comprende acetato de isopropilo o diclorometano.

Apartado 8. El método del apartado 6, en donde el disolvente comprende diclorometano que se intercambia por acetato de isopropilo antes o durante la etapa (b).

Apartado 9. El método del apartado 1, en donde R_{10} es H, y R_9 es uno seleccionado del grupo que consiste en H, metilo y fenilo.

Apartado 10. El método del apartado 1, en donde R_9 y R_{10} son H.

Apartado 11. El método del apartado 1, en donde la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

Apartado 12. El método del apartado 11, en donde el disolvente comprende un disolvente aprótico.

Apartado 13. El método del apartado 12, en donde el disolvente aprótico comprende perfluorohexano, α,α,α -trifluorotolueno, pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, decahidronaftaleno, tetracloruro de carbono, dioxano, fluorotriclorometano, benceno, tolueno, trietilamina, disulfuro de carbono, éter diisopropílico, éter dietílico, éter t-butilmetílico, cloroformo, acetato de etilo, 1,2-dimetoxietano, éter 2-metoxietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, piridina, 2-butanona, acetona, hexametilfosforamida, N- metilpirrolidinona, nitrometano, dimetilformamida, acetonitrilo, sulfolano, dimetilsulfóxido, diisopropiletilamina, acetato de isopropilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida o carbonato de propileno.

Apartado 14. El método del apartado 1, en donde la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de diisopropiletilamina y un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetato de isopropilo, diclorometano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y acetonitrilo.

Apartado 15. El método del apartado 1, en donde la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de diisopropiletilamina y acetato de isopropilo o diclorometano.

Apartado 16. El método del apartado 1, en donde

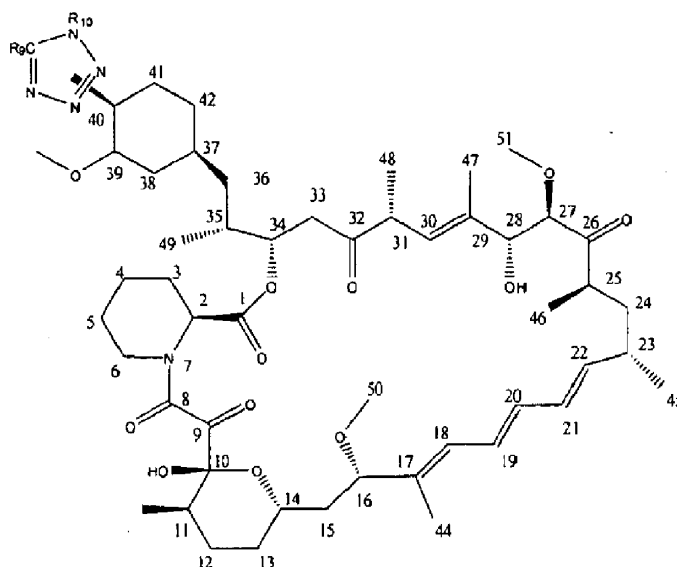
R_1 es =O

R_2 es H

R_3 es =O y

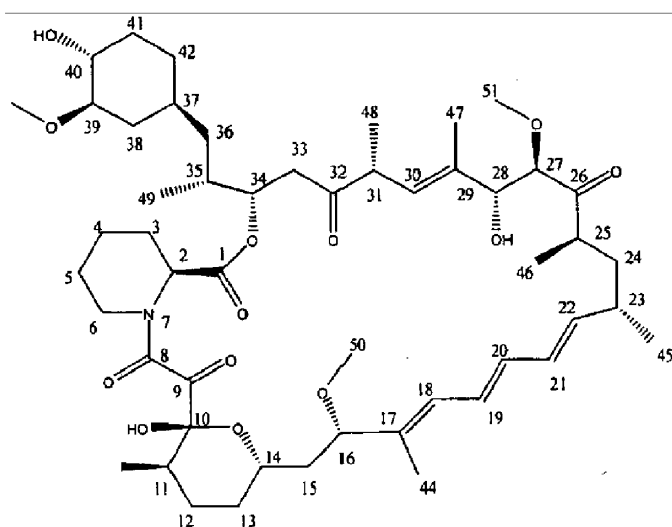
R_4 es H

Apartado 17. Un método de preparación de una molécula de fórmula V:

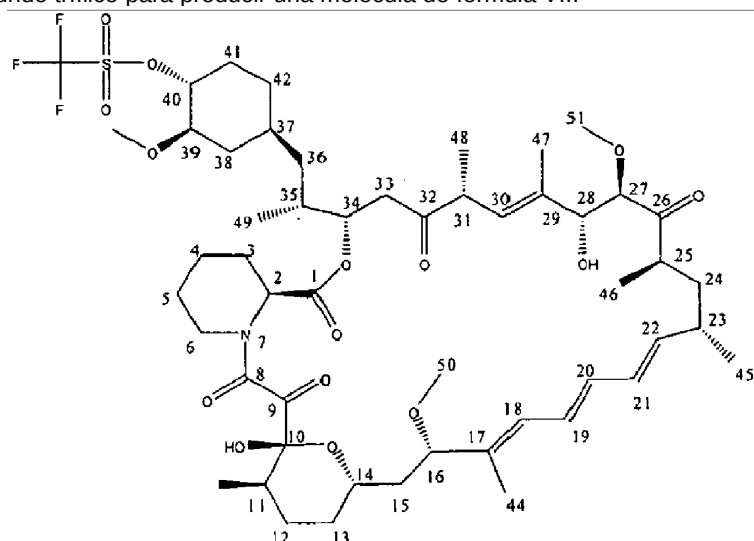


que comprende

(a) hacer reaccionar una molécula de fórmula VI:

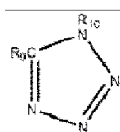


con anhídrido triflico para producir una molécula de fórmula VII:



5 y

(b) hacer reaccionar la molécula de fórmula VII con una molécula de fórmula IV:



10 en donde
 15 R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alqueno, alquenoilcicloalqueno, alquenoilcicloalquilo, alquilo, alquilocicloalqueno, alquilocicloalquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilocicloalquilo, cicloalquenalquilo, heterociclilo, aza, amida, amonio, oxa, tia, sulfonilo, sulfino, sulfonamida, fosforilo, fosfino, fosfonio, ceto, éster, alcohol, carbamato, urea, tiocarbonilo, boratos, boranos, boraza, sililo, siloxi, silaza y combinaciones de los mismos.

20 Apartado 18. El método del apartado 17, realizado en un solo reactor.

Apartado 19. El método del apartado 17, en donde la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de una base no nucleófila.

Apartado 20. El método del apartado 19, en donde la base no nucleófila comprende una piridina sustituida, diisopropiletilamina o piridina.

Apartado 21. El método del apartado 20, en donde la piridina sustituida comprende 2,6-lutidina, 2,6-di-terc-butilpiridina o 2,4,6-colidina.

Apartado 22. El método del apartado 20, en donde la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

Apartado 23. El método del apartado 22, en donde el disolvente comprende acetato de isopropilo o diclorometano.

Apartado 24. El método del apartado 22, en donde el disolvente comprende diclorometano y se intercambia por acetato de isopropilo antes o durante la etapa (b).

Apartado 25. El método del apartado 17, en donde R_{10} es H, y R_9 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y fenilo.

Apartado 26. El método del apartado 17, en donde R_9 y R_{10} son H

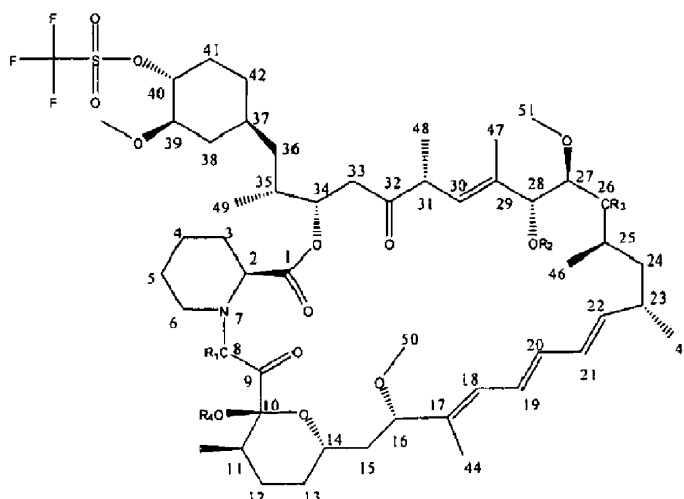
Apartado 27. El método del apartado 17, en donde la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

Apartado 28. El método del apartado 27, en donde el disolvente comprende un disolvente aprótico.

Apartado 29. El método del apartado 28, en donde el disolvente aprótico comprende perfluorohexano, α,α,α -trifluorotolueno, pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, decahidronaftaleno, tetracloruro de carbono, dioxano, fluorotriclorometano, benceno, tolueno, trietilamina, disulfuro de carbono, éter diisopropílico, éter dietílico, éter t-butilmetílico, cloroformo, acetato de etilo, 1,2-dimetoxietano, éter 2-metoxietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, piridina, 2-butanona, acetona, hexametilfosforamida, N metilpirrolidinona, nitrometano, dimetilformamida, acetonitrilo, sulfolano, dimetilsulfóxido, diisopropiletilamina, acetato de isopropilo, diclorometano, N, N-dimetilformamida o carbonato de propileno.

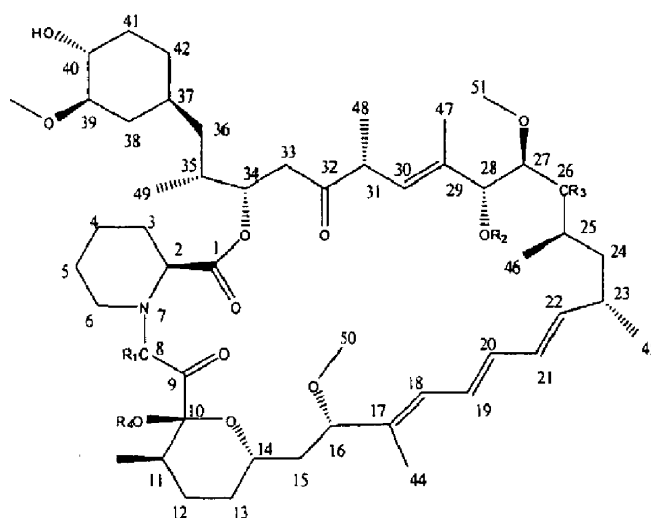
Apartado 30. El método del apartado 17, en donde la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de diisopropiletilamina y acetato de isopropilo o diclorometano.

Apartado 31. Un método de preparación de una molécula de fórmula III:



que comprende:

hacer reaccionar una molécula de fórmula II:



con anhídrido trifílico,

5 en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en $=O$ (H, H) y (H, OH);

R_2 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, $-C(=O)R_6$, $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)NHR_6$, y $-C(=S)OR_6$;

10 R_3 se selecciona del grupo que consiste en $=O$ y OR_5 ; o R_2 y R_3 pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula $A-C(R_7)(R_8)-O-B$, donde A es un enlace al oxígeno unido al carbono 28 y B es un enlace al carbono 26;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C1-C4;

15 R_6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C10, cicloalquilo C3-C6, grupos arilo y grupos heterocíclicos;

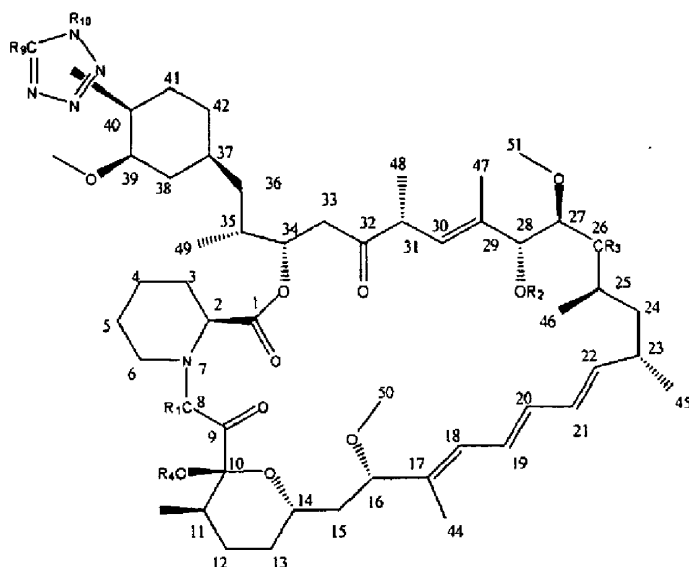
R_7 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-C6, o R_7 y R_8 tomados en conjunto son $=O$

20 Apartado 32. El método del apartado 31, en donde la reacción con anhídrido trifílico se lleva a cabo en presencia de una base no nucleófila.

25 Apartado 33. El método del apartado 32, en donde la base no nucleófila comprende una piridina sustituida, diisopropiletilamina o piridina.

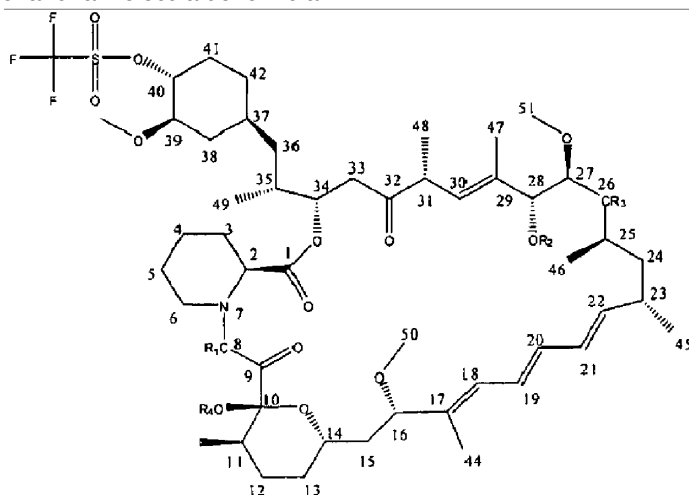
Apartado 34. El método del apartado 33, en donde la piridina sustituida comprende 2,6-lutidina, 2,6-di-terc-butilpiridina o 2,4,6-colidina.

30 Apartado 35. Un método de preparación de una molécula de fórmula I:

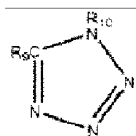


que comprende:

5 hacer reaccionar una molécula de fórmula III:



con una molécula de fórmula IV:



- 10 en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en =O (H, H) y (H, OH);
- R_2 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, $-C(=O)R_6$, $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)NHR_6$, y $-C(=S)OR_6$;
- 15 R_3 se selecciona del grupo que consiste en =O y OR_5 ; o R_2 y R_3 pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula $A-C(R_7)(R_8)-O-B$, donde A es un enlace al oxígeno unido al carbono 28 y B es un enlace al carbono 26;
- 20 R_4 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 ;
- R_6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_6 , grupos arilo y grupos heterocíclicos;

R_7 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-C6, o R_7 y R_8 tomados en conjunto son =O;

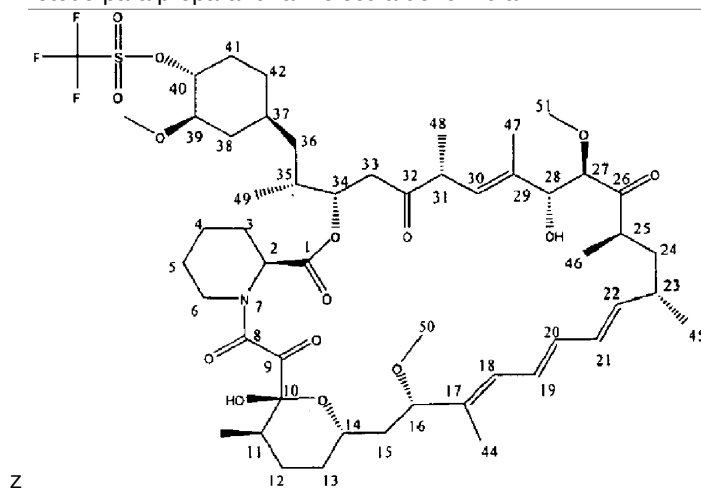
R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alqueno, alquencilcicloalqueno, alquencilcicloalquilo, alquilo, alquencilcicloalqueno, alquencilcicloalquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquencilcicloalquilo, cicloalquencilalquilo, heterociclilo, aza, amida, amonio, oxa, tia, sulfonilo, sulfino, sulfonamida, fosforilo, fosfino, fosfio, fosfonio, ceto, éster, alcohol, carbamato, urea, tiocarbonilo, boratos, boranos, boraza, sililo, siloxi, silaza y combinaciones de los mismos.

Apartado 36. El método del apartado 35, llevado a cabo en presencia de trietilamina, diisopropilamina, piridina, N-metilimidazol o 4-dimetilaminopiridina con la molécula de fórmula IV.

Apartado 37. El método del apartado 35, en donde R_{10} es H, y R_9 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y fenilo.

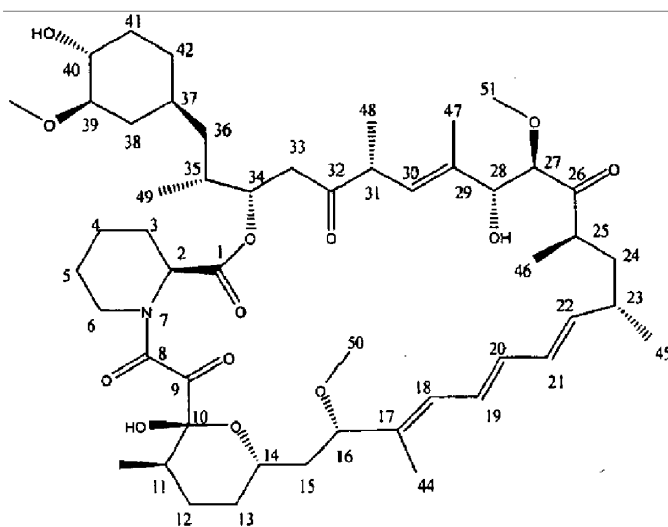
Apartado 38. El método del apartado 35, en donde R_9 y R_{10} son H

Apartado 39. Un método para preparar una molécula de fórmula VII:



que comprende:

hacer reaccionar una molécula de fórmula VI:



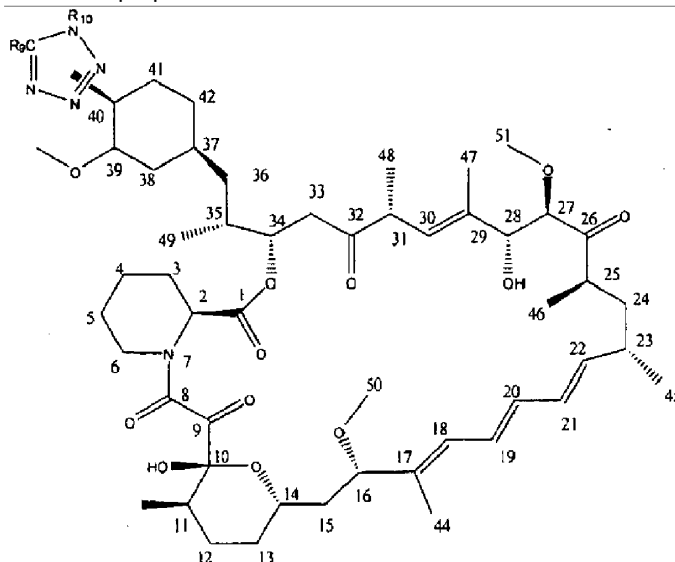
con anhídrido triflico.

Apartado 40. El método del apartado 39, llevado a cabo en presencia de una base no nucleofílica.

Apartado 41. El método del apartado 40, en donde la base no nucleófila comprende una piridina sustituida, diisopropiletilamina o piridina.

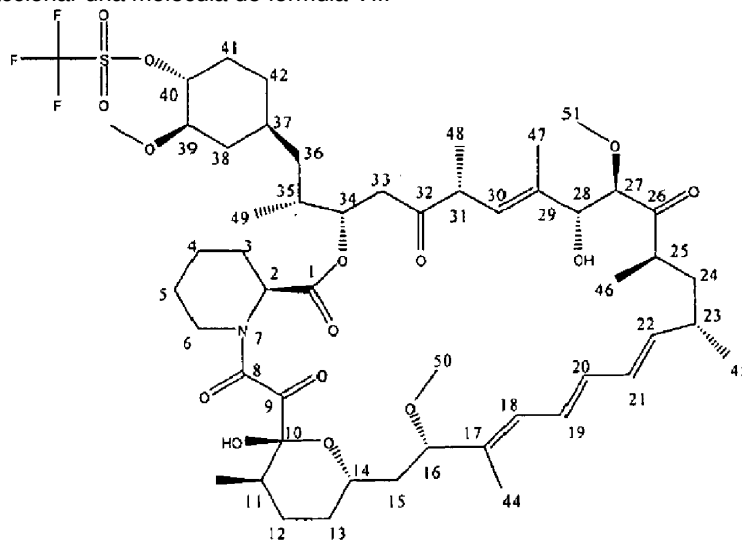
Apartado 42. El método del apartado 41, en donde la piridina sustituida comprende 2,6-lutidina, 2,6-di-terc-butilpiridina o 2,4,6-colidina.

Apartado 43. Un método de preparación de una molécula de fórmula V:

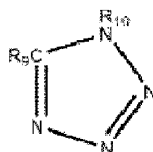


que comprende:

hacer reaccionar una molécula de fórmula VII:



con una molécula de fórmula IV:



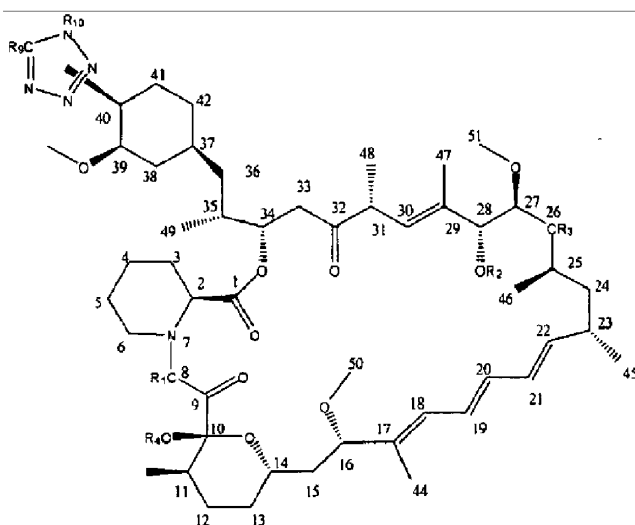
en donde R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alqueno, alquenoilcicloalqueno, alquenoilcicloalquilo, alquilo, alquiloilcicloalqueno, alquiloilcicloalquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, cicloalquiloilcicloalquilo, cicloalquenoilalquilo, heterociclilo, aza, amida, amonio, oxa, tia, sulfonilo, sulfino, sulfonamida, fosforilo, fosfino, fosfio, fosfonio, ceto, éster, alcohol, carbamato, urea, tiocarbonilo, boratos, boranos, boraza, sililo, siloxi, silaza y combinaciones de los mismos.

Apartado 44. El método del apartado 43, llevado a cabo en presencia de trietilamina, diisopropilamina, piridina, N-metilimidazol o 4-dimetilaminopiridina con la molécula de fórmula IV.

Apartado 45. El método del apartado 43, en donde R_{10} es H, y R_9 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y fenilo.

Apartado 46. El método del apartado 43, en donde R_9 y R_{10} son ambos H.

Apartado 47. Una composición que comprende una molécula de fórmula I:



y un antioxidante,
en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en =O (H, H) y (H, OH);

R_2 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, $-C(=O)R_6$, $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)NHR_6$, y $-C(=S)OR_6$;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en =O y OR_5 ; o R_2 y R_3 pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula $A-C(R_7)(R_8)-O-B$, donde A es un enlace al oxígeno unido al carbono 28 y B es un enlace al carbono 26;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C1-C4;

R_6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C10, cicloalquilo C3-C6, grupos arilo y grupos heterocíclicos;

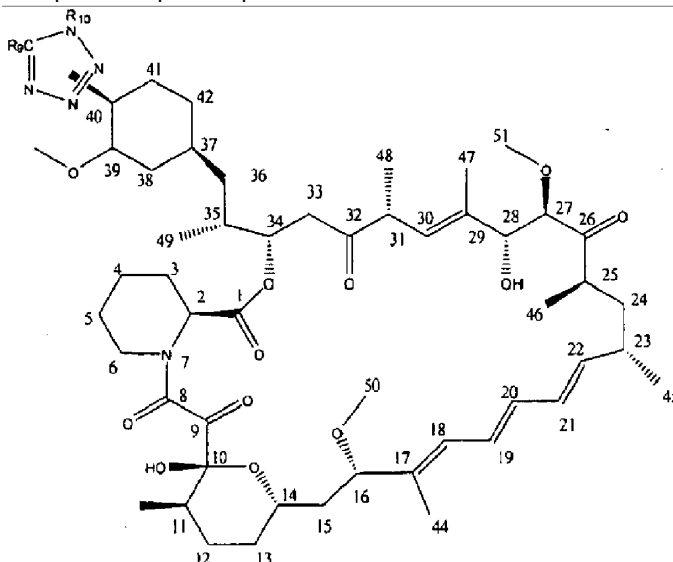
R_7 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-C6, o R_7 y R_8 tomados en conjunto son =O; y

en donde R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alqueno, alquenoilcicloalqueno, alquenoilcicloalquilo, alquilo, alquiloilcicloalqueno, alquiloilcicloalquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, cicloalquiloilcicloalquilo, cicloalquenoilalquilo, heterociclilo, aza, amida, amonio, oxa, tia, sulfonilo, sulfino, sulfonamida, fosforilo, fosfino, fosfio, fosfonio, ceto, éster, alcohol, carbamato, urea, tiocarbonilo, boratos, boranos, boraza, sililo, siloxi,

silaza y combinaciones de los mismos.

Apartado 48. La composición del apartado 47, en la que el antioxidante comprende 3,5-di-terc-4-butilhidroxi tolueno, DL- α -tocoferol, galato de propilo, palmitato de ascorbilo, 3-terc-butil-4-hidroxianisol, 2 terc-butil-4-hidroxianisol, o ácido fumárico, o combinaciones de los mismos.

Apartado 49. Una composición que comprende una molécula de fórmula V:



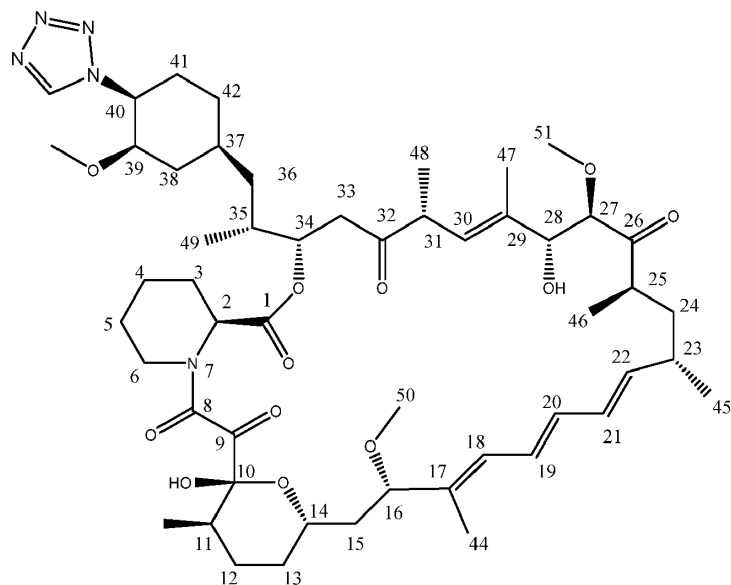
y un antioxidante,
en donde

R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alqueno, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquilo, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcicloalquilo, cicloalquenalquilo, heterociclilo, aza, amida, amonio, oxa, tia, sulfonilo, sulfinilo, sulfonamida, fosforilo, fosfinilo, fosfino, fosfonio, ceto, éster, alcohol, carbamato, urea, tiocarbonilo, boratos, boranos, boraza, sililo, siloxi, silaza y combinaciones de los mismos.

Apartado 50. La composición del apartado 49, en donde el antioxidante comprende 3,5-di-terc-4-butilhidroxitolueno, DL- α -tocoferol, galato de propilo, palmitato de ascorbilo, 3-terc-butil-4-hidroxianisol, 2-terc-butil-4-hidroxianisol, ácido fumárico, 2,6-di-terc-butil-4-etilfenol, 2,6-di-terc-butil-4-metoxifenol o combinaciones de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición que comprende

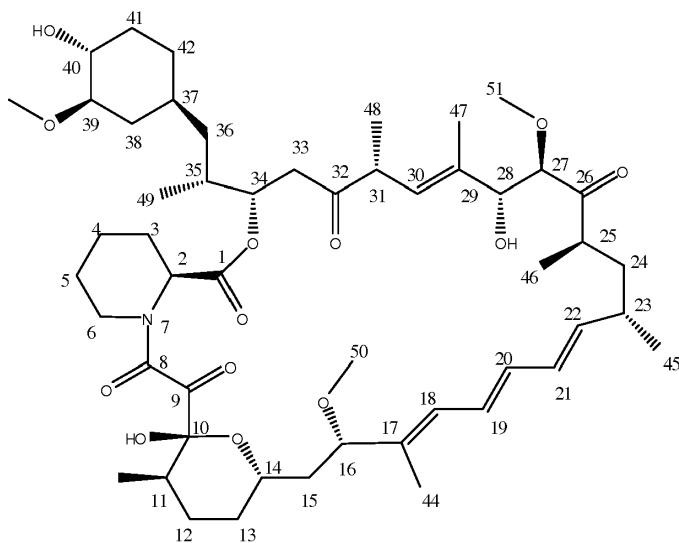


5

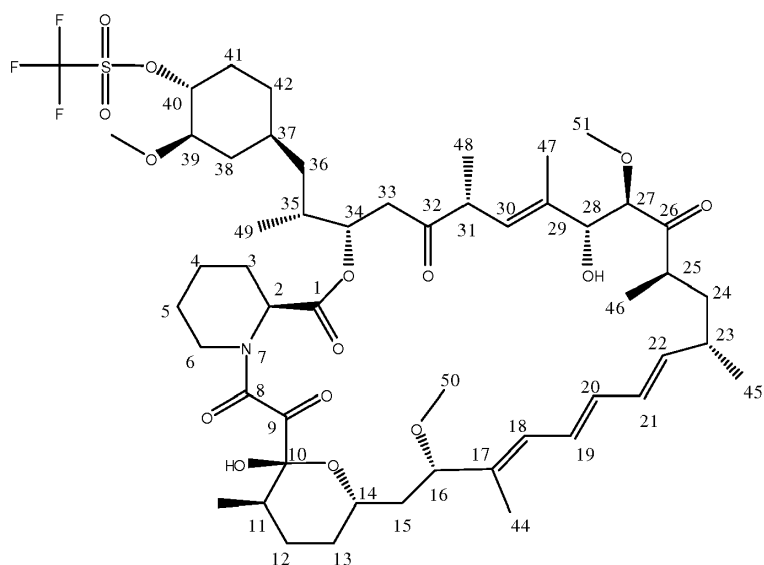
y un antioxidante;
comprendiendo el procedimiento:

10

(a) hacer reaccionar una molécula de fórmula:

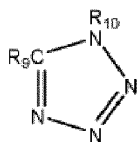


con anhídrido triflico para producir una molécula de Fórmula VII:



(Formula VII)

(b) hacer reaccionar la molécula de Fórmula VII con una molécula de Fórmula IV:



(Formula IV)

y
(c) añadir un antioxidante;
en donde:

R₉ y R₁₀ son cada uno H;
las reacciones de las etapas (a) y (b) se realizan en un solo reactor; y

la etapa (b) se lleva a cabo en diisopropiletilamina y diclorometano o acetato de isopropilo.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de una base no nucleófila que comprende una piridina sustituida, diisopropiletil amina o piridina y en presencia de un disolvente, en donde el disolvente comprende acetato de isopropilo o diclorometano.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la base no nucleófila es 2,6-dimetilpiridina o diisopropiletilamina.

4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el antioxidante se elige entre 3,5-di-terc-4-butilhidroxitolueno (BHT), DL-α-tocoferol, galato de propilo, palmitato de ascorbilo, 3-terc-butil-4-hidroxianisol, 2-terc-butil-4-hidroxianisol y ácido fumárico.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el antioxidante es 3,5-di-terc-4-butilhidroxitolueno (BHT).

Figura 1

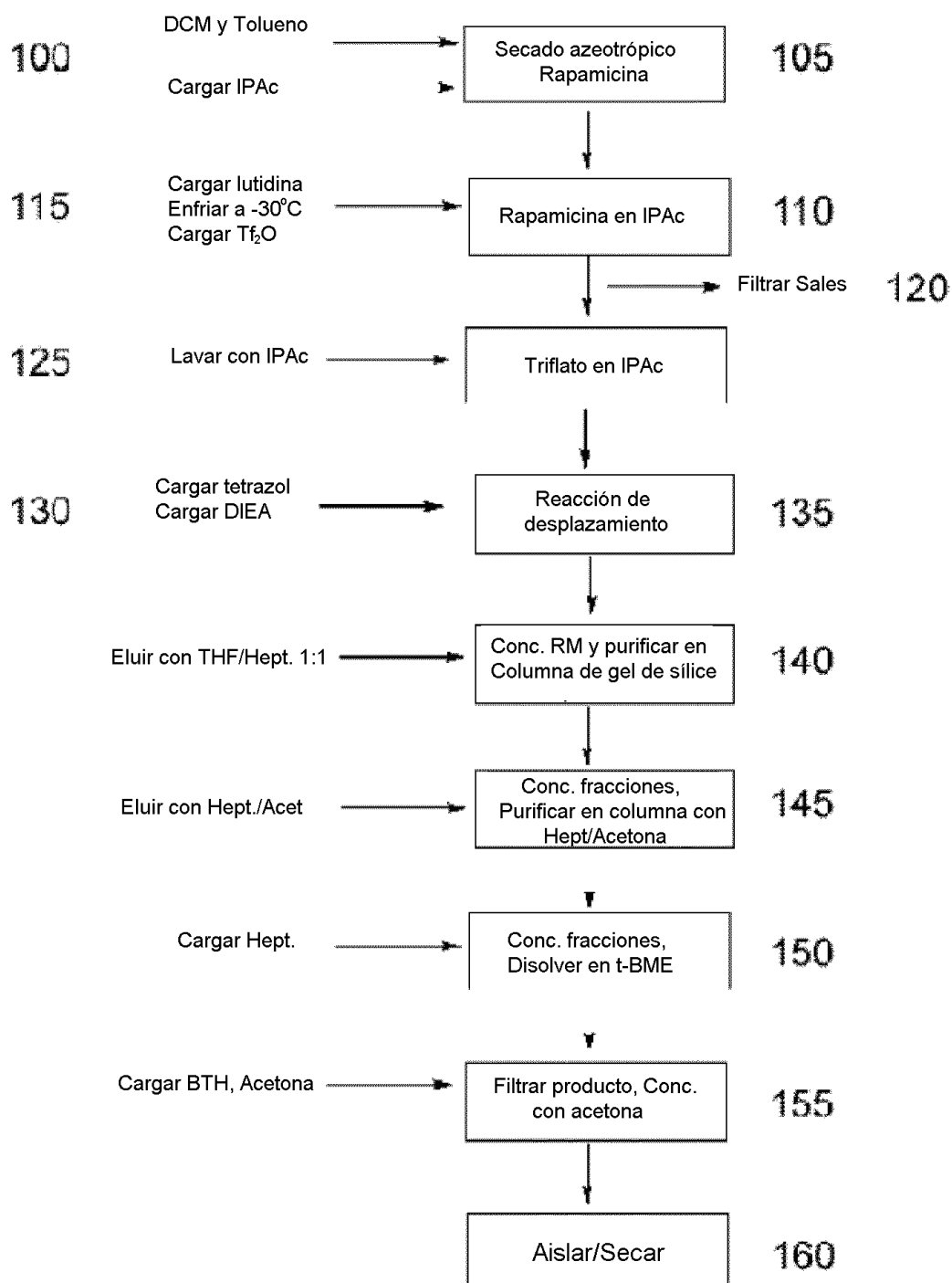
Diagrama de Flujo I del Procedimiento ABT-578

Figura 2

Diagrama de Flujo II del Procedimiento ABT-578

