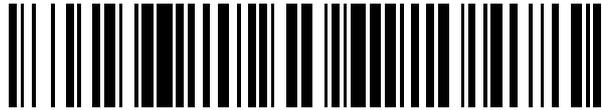


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 568**

51 Int. Cl.:

C07C 51/353 (2006.01)
C07C 57/03 (2006.01)
C07C 67/343 (2006.01)
C07C 69/587 (2006.01)
C07F 9/50 (2006.01)
C07F 9/54 (2006.01)
C07F 9/11 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2011 PCT/EP2011/066964**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO12041949**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2011 E 11763666 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2621883**

54 Título: **Síntesis mejorada de la peretinoína**

30 Prioridad:

01.10.2010 EP 10185739

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.01.2018

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
 Het Overloon, 1
 6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

BEUMER, RAPHAEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 649 568 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 mejorada de la peretinoína.

La presente invención se refiere a una nueva síntesis mejorada de la peretinoína.

5 La peretinoína (también conocida como NIK 333) es un retinoide acíclico. Este compuesto es útil en la reducción de la recurrencia de carcinoma hepatocelular (CHC) después de resección quirúrgica o ablación en pacientes positivos al virus de la hepatitis C (VHC).

10 El cáncer hepático es el sexto cáncer más frecuente en el mundo y se diagnostican nuevamente cada año más de seiscientos mil pacientes. En Japón, el cáncer hepático es la tercera causa principal de muerte por cáncer. Los nuevos pacientes diagnosticados son aproximadamente 40.000 y aproximadamente 35.000 pacientes mueren cada año. El cáncer hepático principalmente se clasifica en CHC y carcinoma colangiocelular y aproximadamente el 94% es CHC. El CHC es producido principalmente por las infecciones por el virus de la hepatitis B o el VHC y en Japón aproximadamente el 67% del CHC es producido por el VHC. Se sabe que el CHC positivo al VHC presenta una alta tasa de recurrencia después de resección curativa y las tasas de recurrencia son del 24 %, 76 %, 92 % en 1, 3, 5 años, respectivamente.

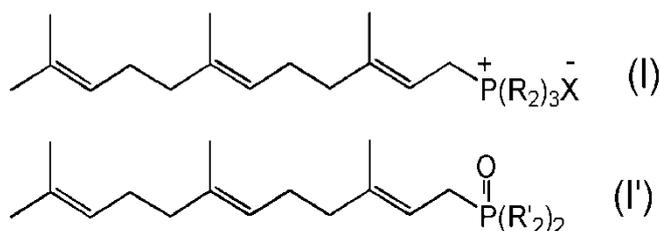
15 La peretinoína es un compuesto importante en la lucha contra el cáncer hepático. Por lo tanto, es importante cualquier manera mejorada de síntesis.

20 Davis et al., en "Carotenoids and related compounds. Part XV. The structure and synthesis of phytoene, phytofluene, zeta-carotene, and neurosporene" (J. Chem. Soc. C, 1966, 2154-2165) describen la síntesis de un éster metílico de la peretinoína a partir de farnesal y 3-metoxicarbonil-2-metilprop-2-enil-fosfonato de dietilo usando una reacción de tipo Horner-Wadsworth-Emmons.

25 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado de producción de la peretinoína, en donde el procedimiento puede llevarse a cabo como una reacción en un solo recipiente. Una ventaja más del nuevo procedimiento es que las sales en cuantía (usadas también como se forman durante las diversas etapas) son bajas, lo que da como resultado menos productos de desecho. Además, este procedimiento puede llevarse a cabo como una reacción en un solo recipiente, lo que da como resultado una manipulación más fácil (sin aislamiento de compuestos intermedios).

Por lo tanto, el procedimiento de producción de la peretinoína está caracterizado por que comprende la siguiente reacción (etapa a):

30 (a) el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I'),



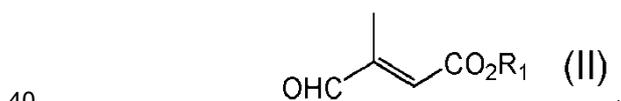
en donde:

35 R_2 es fenilo sustituido, fenilo no sustituido, $-(\text{CH}_2)_3\text{-OH}$ o $-(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$,

R'_2 es O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y

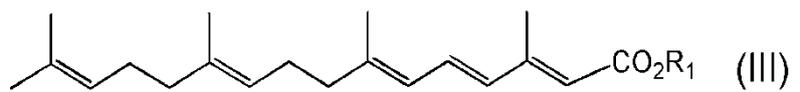
X es un ión halógeno, preferiblemente I y Br,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II):



en donde R_1 es H.

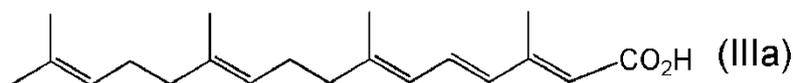
El producto de reacción obtenido de esta etapa es el compuesto de fórmula (III):



en donde R₁ es H,

NIK 333 es el compuesto de fórmula (IIIa):

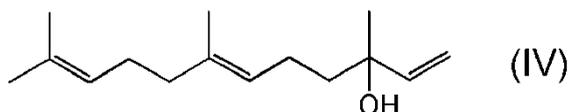
5



Para obtener un compuesto de fórmula (I) puede llevarse a cabo el siguiente procedimiento de producción (etapa b):

un compuesto de fórmula (IV):

10



se hace reaccionar con HX, en donde

X es un átomo de halógeno, preferiblemente, I o Br

15

y un compuesto de fórmula (V):



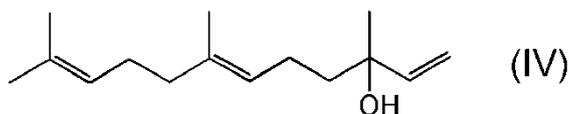
20

en donde R₂ es fenilo sustituido, fenilo no sustituido, -(CH₂)₃-OH o -(CH₂)₃-CH₃. El producto de reacción de los mismos es un compuesto de fórmula (I) como se describió anteriormente.

Para obtener un compuesto de fórmula (I') puede llevarse a cabo el siguiente procedimiento de producción (etapa b'):

un compuesto de fórmula (IV):

25

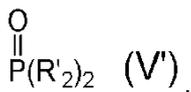


se hace reaccionar con HX, en donde

X es un átomo de halógeno, preferiblemente, I o Br

y un compuesto de fórmula (V'):

30



en donde R'₂ es O-alquilo C₁-C₄. El producto de reacción de los mismos es un compuesto de fórmula (I') como se describió anteriormente.

35

Como se mencionó anteriormente las ventajas del procedimiento según la presente invención es que este procedimiento es parte de una serie de etapas de reacción, que puede llevarse a cabo como una reacción en un solo recipiente y en donde la cantidad de sal (usada tal como se forma durante las reacciones) es baja. En lo siguiente se discuten las diversas etapas de reacción con más detalle.

Etapa a)

Esta reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente orgánico inerte o en una mezcla de dichos disolventes. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-butanol y alcohol i-propílico; CH₃CN; CH₂Cl₂; THF; DMF; éster del ácido acético; hexano; ciclohexano y toluol.

- 5 Normalmente se añade una base (o una mezcla de la misma) a la reacción. Son bases adecuadas, por ejemplo, BuLi, NaOMe y NaOEt. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a presión atmosférica. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) o a una temperatura hasta 60 °C.

Etapa b) y b')

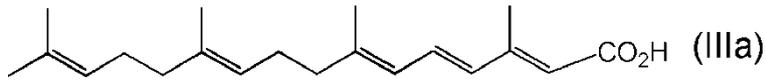
- 10 Esta reacción se lleva a cabo normalmente (y preferiblemente) en el mismo disolvente orgánico inerte o en una mezcla de dichos disolventes como en la etapa a). Los disolventes adecuados son, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-butanol y alcohol i-propílico; CH₃CN; CH₂Cl₂; THF; DMF; éster del ácido acético; hexano; ciclohexano y toluol. Normalmente se añade una base (o una mezcla de la misma) a la reacción. Son bases adecuadas, por ejemplo, BuLi, NaOMe y NaOEt.

- 15 La reacción se lleva a cabo preferiblemente a presión atmosférica. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura de 0 °C a 80 °C.

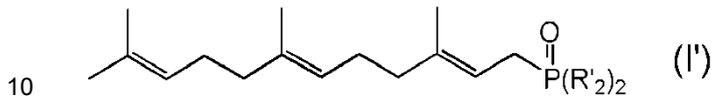
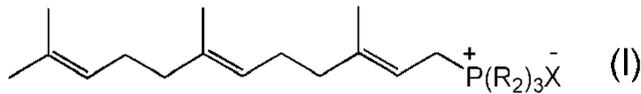
Las condiciones de reacción para la etapa b') son las mismas que para b).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de peretinoína (compuesto de fórmula (IIIa)):



comprendiendo la siguiente etapa de reacción un compuesto de fórmula (I) o (I'),



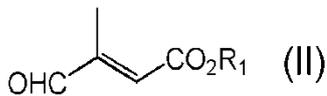
en donde:

R₂ es fenilo sustituido, fenilo no sustituido, -(CH₂)₃-OH o -(CH₂)₃-CH₃,

R'₂ es O-alquilo C₁-C₄ y

15 X es un ión halógeno, preferiblemente I y Br,

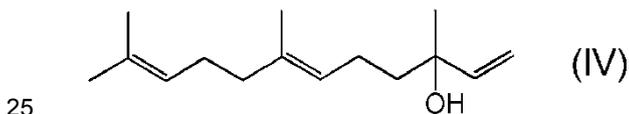
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II):



20 en donde R₁ es H.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') se forma por una reacción en donde:

un compuesto de fórmula (IV)

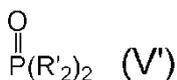


se hace reaccionar con HX,

en donde X es un átomo de halógeno, preferiblemente I o Br,

y un compuesto de fórmula (V) o fórmula (V')

30 $P(R_2)_3$ (V),



35 en donde:

R₂ es fenilo, -(CH₂)₃-OH o -(CH₂)₃-CH₃ y

R'₂ es O-alquilo C₁-C₄.