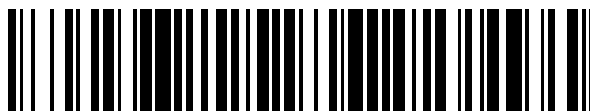


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 355**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2014 PCT/US2014/068834**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15085193**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2014 E 14866945 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3077399**

54 Título: **Métodos útiles en la síntesis de análogos de halicondrina B**

30 Prioridad:

**06.12.2013 US 201361912714 P**

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

**26.08.2019**

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)  
6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku  
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**LEWIS, BRYAN, M.;  
HU, YONGBO;  
ZHANG, HUIMING;  
CHIBA, HIROYUKI y  
KOMATSU, YUKI**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 723 355 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Métodos útiles en la síntesis de análogos de halicondrina B

La invención se refiere a métodos útiles en la síntesis de análogos de halicondrina B, en particular ER-086526, referido por su nombre genérico eribulina a lo largo de toda la descripción siguiente.

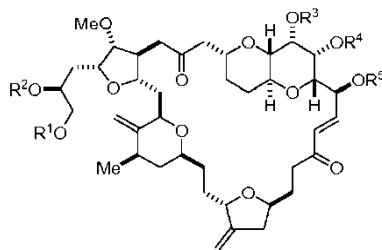
## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La eribulina (comercializada bajo el nombre comercial HALAVEN® como mesilato de eribulina), un inhibidor de la dinámica de microtúbulos no de taxano, es un análogo sintético, estructuralmente simplificado, del producto marino natural halicondrina B. Los métodos para la síntesis de eribulina y otros análogos de halicondrina B se describen en las patentes US n<sup>os</sup> 6.214.865, 6.365.759, 6.469.182, 7.982.060, y Austad et al. Syn. Lett. 2013; 24(3):333-337, y 8.148.554, síntesis las cuales se incorporan en la presente como referencia. Son deseables nuevos métodos para la síntesis de análogos de halicondrina B, en particular eribulina y mesilato de eribulina.

## SUMARIO DE LA INVENCION

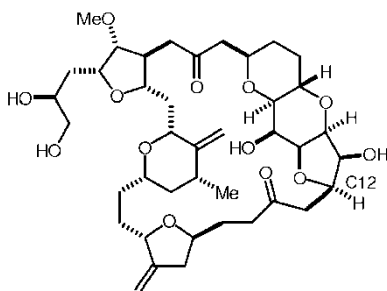
En general, la presente invención presenta métodos mejorados útiles para la síntesis de análogos de halicondrina B, tal como eribulina y sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, mesilato de eribulina).

15 En un aspecto, la invención presenta un método para preparar un intermedio en la síntesis de eribulina, que incluye hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (I):



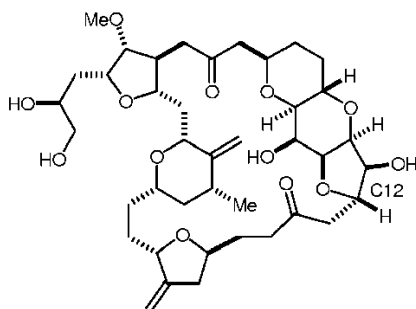
(I)

20 en la que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> es independientemente un grupo sililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), *t*-butildimetilsililo (TBS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), triisopropilsililo (TIPS), o trifenilsililo (TPS)), con una fuente de fluoruro (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) en un disolvente que incluye una amida, en el que la amida es una *N,N* dialquil C1-C6 alquil C1-C6 amida o *N* alquil C1-C6 lactama C2-C6, tal como *N,N*-dimetilacetamida (por ejemplo, como una mezcla de tetrahidrofurano y *N,N*-dimetilacetamida), *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil 2-pirrolidona, *N,N*-dietilacetamida, o *N,N*-dimetilpropionamida, para producir el intermedio ER-811475:



ER-811475.

25 ER-811475 se puede producir en una mezcla con su estereoisómero de C12, ER-811474:

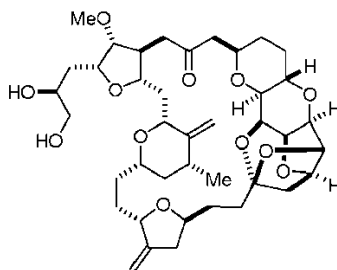


ER-811474.

El método puede incluir además añadir una mezcla de acetonitrilo y agua, para incrementar el rendimiento de ER-811475.

En algunas realizaciones, cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  es *t*-butildimetilsililo (TBS).

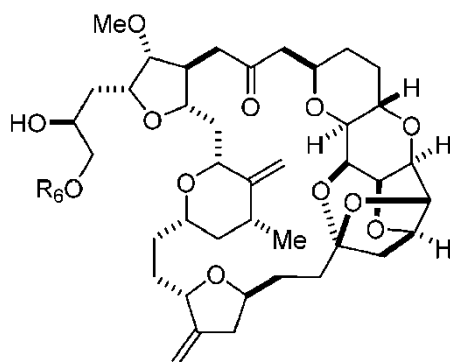
- 5 La invención presenta además un método para preparar un intermedio en la síntesis de eribulina, que incluye hacer reaccionar (por ejemplo, en etanol) ER-811475 con un ácido conjugado de imidazol (por ejemplo, hidrocloreto de imidazol) para producir el intermedio ER-076349:



ER-076349.

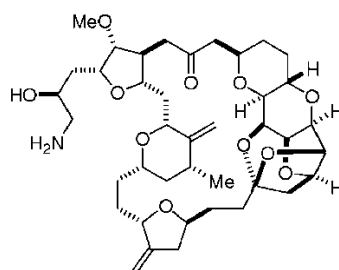
ER-811475 se puede producir mediante cualquiera de los métodos proporcionados aquí.

- 10 En otro aspecto, la invención presenta un método para preparar un intermedio en la síntesis de eribulina. Este método incluye hacer reaccionar (por ejemplo, en acetonitrilo) ER-076349 con un reactivo sulfonilante, por ejemplo cloruro de tosilo, en presencia de un catalizador de metal (por ejemplo, óxido de dibutilestaño) para producir el intermedio:



- 15 en el que  $R_6$  es sulfonilo, por ejemplo ER-082892. La reacción puede ocurrir por encima de 0°C. ER-076349 se puede producir por cualquiera de los métodos proporcionados aquí. Los métodos también pueden incluir la adición de una base, por ejemplo una trialkilamina de C1-6, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

- La invención también presenta un método para producir eribulina. Este método incluye producir el intermedio ER-811475 mediante uno cualquiera de los métodos anteriores, catalizar ER-811475 para producir el intermedio ER-076349, y aminar ER-076349 para producir eribulina (ER-086526):
- 20



eribulina

5 La etapa de cetalización de ER-811475 puede incluir convertir ER-811475 en ER-076349 según cualquiera de los métodos proporcionados aquí. La etapa de aminorar ER-076349 para producir eribulina puede incluir convertir ER-076349 en ER-082892 según cualquiera de los métodos proporcionados aquí.

La invención presenta además un método alternativo para producir eribulina. Este método incluye producir el intermedio ER-076349 mediante uno cualquiera de los métodos anteriores, y aminorar ER-076349 para producir eribulina. La etapa de aminación de ER-076349 para producir eribulina puede incluir convertir ER-076349 en ER-082892 según cualquiera de los métodos proporcionados aquí.

10 En un aspecto adicional, la invención presenta todavía otro método para producir eribulina. Este método incluye producir el intermedio ER-082892 mediante cualquiera de los métodos proporcionados aquí, y aminorar ER-082892 para producir eribulina.

Cualquier método para producir eribulina puede incluir además salificar eribulina para producir una sal farmacéuticamente aceptable de eribulina (por ejemplo, mesilato de eribulina).

15 La invención presenta además un método para fabricar un producto farmacéutico que incluye eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, mesilato de eribulina). Este método incluye producir o dirigir la producción de eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma mediante uno cualquiera de los métodos anteriores, y procesar o dirigir el procesamiento de eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un producto farmacéutico que incluye eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, fabricando de ese modo un producto farmacéutico que incluye eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 La etapa de procesamiento puede incluir una o más de formular eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, mesilato de eribulina); procesar eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un producto farmacéutico; combinar eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con un segundo componente (por ejemplo, un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable); liofilizar eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; combinar un primer y un segundo lote de eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para proporcionar un tercer lote más grande; colocar eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un recipiente (por ejemplo, un recipiente hermético a gases o a líquidos); envasar eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; asociar un recipiente que incluye eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con una etiqueta; y transportar o mover eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a una localización diferente.

30 Para cualquiera de las definiciones químicas siguientes, un número tras un símbolo atómico indica el número total de átomos de ese elemento que están presentes en un resto químico particular. Como se entenderá, puede haber otros átomos, tales como átomos de hidrógeno, o grupos sustituyentes, como se describen aquí, según sea necesario, para satisfacer las valencias de los átomos. Por ejemplo, un grupo alquilo de C2 sin sustituir tiene la fórmula  $-CH_2CH_3$ . Una referencia al número de átomos de oxígeno o de azufre en un grupo heteroarilo solamente incluye aquellos átomos que forman parte de un anillo heterocíclico.

35 Por "alquilo" se quiere decir un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, saturado, cíclico (es decir, cicloalquilo) o acíclico, de 1 a 12 carbonos, excepto que se especifique de otro modo. Los grupos alquilo ejemplares incluyen alquilo de C1-C8, C1-C6, C1-C4, C2-C7, C3-C12, y C3-C6. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo (es decir, isopropilo), 2-metil-1-propilo (es decir, *iso*-butilo), 1-butilo, 2-butilo, 1,1-dimetiletilo (es decir, *terc*-butilo), y similares. Excepto que se señale de otro modo, los grupos alquilo, usados en cualquier contexto aquí, están opcionalmente sustituidos con halógeno, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, oxo, alquiltío, alquilenditío, alquilamino, [alqueni]alquilamino, [aril]alquilamino, [arilalquil]alquilamino, dialquilamino, sililo, sulfonilo, ciano, nitro, carboxilo, o azido.

45 Por "alquilamino" se quiere decir -NHR, en el que R es alquilo. Por "[alqueni]alquilamino" se quiere decir -NRR', en el que R es alquilo, y R' es alqueni. Por "[aril]alquilamino" se quiere decir -NRR', en el que R es alquilo, y R' es arilo. Por "[arilalquil]alquilamino" se quiere decir -NRR', en el que R es alquilo, y R' es arilalquilo. Por "dialquilamino" se quiere decir -NR<sub>2</sub>, en el que cada R es alquilo, seleccionado independientemente.

Por "alquileo" se quiere decir un grupo alquilo divalente. Los grupos alquileo, usados aquí en cualquier contexto, están opcionalmente sustituidos de la misma manera que los grupos alquilo. Por ejemplo, un grupo alquileo de C1 sin sustituir es  $-\text{CH}_2-$ .

Por "alquilenditío" se quiere decir  $-\text{S}$ -alquileo- $\text{S}$ .

5 Por "alquiltío" se quiere decir  $-\text{SR}$ , en el que R es alquilo.

Por "alqueno" se quiere decir un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, cíclico o acíclico, de, excepto que se especifique de otro modo, 2 a 12 carbonos, y que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos alqueno ejemplares incluyen alqueno de C2-C8, C2-C7, C2-C6, C2-C4, C3-C12, y C3-C6. Los ejemplos específicos incluyen etenilo (es decir, vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (es decir, alilo), 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo (es decir, crotilo), y similares. Los grupos alqueno, usados aquí en cualquier contexto, están opcionalmente sustituidos de la misma manera que los grupos alquilo. Los grupos alqueno, usados aquí en cualquier contexto, también pueden estar sustituidos con un grupo arilo.

Por "alcoxi" se quiere decir  $-\text{OR}$ , en el que R es alquilo.

15 Por "arilo" se quiere decir un sistema anular monocíclico o multicíclico que tiene uno o más anillos aromáticos, en el que el sistema anular es carbocíclico o heterocíclico. Los grupos arilo heterocíclicos también se denominan como grupos heteroarilo. Un grupo heteroarilo incluye 1 a 4 átomos seleccionados independientemente de O, N y S. Los grupos arilo carbocíclicos ejemplares incluyen arilo de C6-C20, C6-C15, C6-C10, C8-C20, y C8-C15. Un grupo arilo preferido es un grupo arilo de C6-10. Los ejemplos específicos de grupos arilo carbocíclicos incluyen fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo, y fluorenilo. Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen anillos monocíclicos que tienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S, y de 1 a 6 carbonos (por ejemplo, C1-C6, C1-C4, y C2-C6). Los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen preferiblemente de 5 a 9 miembros anulares. Otros grupos heteroarilo incluyen preferiblemente de 4 a 19 átomos de carbono (por ejemplo, C4-C10). Los ejemplos específicos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, dihidroquinazolilo, y tetrahidroquinazolilo. Excepto que se especifique de otro modo, los grupos arilo, usados aquí en cualquier contexto, están opcionalmente sustituidos con alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, halógeno, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, oxo, alquiltío, alquilenditío, alquilamino, [alqueni]alquilamino, [aril]alquilamino, [arilalquil]alquilamino, dialquilamino, sililo, sulfonilo, ciano, nitro, carboxilo, o azido.

Por "arilalquilo" se quiere decir  $-\text{R}'\text{R}$ , en el que R' es alquileo, y R" es arilo.

Por "arilalquilo" se quiere decir  $-\text{OR}$ , en el que R es arilalquilo.

30 Por "ariloxi" se quiere decir  $-\text{OR}$ , en el que R es arilo.

Por "carboxilo" se quiere decir  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ , en forma de ácido libre, ionizada, o salina.

35 Por "fuente de fluoruro" se quiere decir un compuesto que puede ser una fuente de ion fluoruro soluble (es decir, F<sup>-</sup>) (por ejemplo, para eliminar los grupos protectores de hidroxilo de éter de sililo); las fuentes de fluoruro ejemplares incluyen fluoruro de amonio, fluoruro de benciltrietilamonio, fluoruro de cesio (es decir, CsF), bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabencil[2.2.2]octano (es decir, Selectfluor®), ácido fluorhídrico (es decir, HF), poli[poli(hidrogenofluoruro) de 4-vinilpiridinio], fluoruro de potasio (es decir, KF), piridina-fluoruro de hidrógeno (es decir, HF-piridina), fluoruro de sodio (es decir, NaF), fluoruro de tetrabutilamonio (es decir, TBAF), fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetrametilamonio, y difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio (es decir, TASF).

Por "halógeno" se quiere decir fluoro, cloro, bromo, o yodo.

40 Por "lactama" se quiere decir una amida cíclica, en la que el anillo consiste en átomos de carbono y un átomo de nitrógeno.

45 Por "grupo saliente" se quiere decir un grupo que se desplaza durante una reacción química. Los grupos salientes adecuados son bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, March, 4<sup>a</sup> Ed., p. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. (1992). Tales grupos salientes incluyen halógeno, alcoxi de C1-C12 (por ejemplo, C1-C8, C1-C6, C1-C4, C2-C7, y C3-C6 alcoxi), alquilsulfonato de C1-C12 (por ejemplo, alquilsulfonato de C1-C8, C1-C6, C1-C4, C2-C7, C3-C12, y C3-C6), alqueniilsulfonato de C2-C12 (por ejemplo, alqueniilsulfonato de C2-C8, C2-C6, C2-C4, C3-C12, y C3-C6), arilsulfonato de C6-C20 carbocíclico (por ejemplo, arilsulfonato de C6-C15, C6-C10, C8-C20, y C8-C15), heteroarilsulfonato de C4-C19 (por ejemplo, heteroarilsulfonato de C4-C10), heteroarilsulfonato de C1-C6 monocíclico (por ejemplo, heteroarilsulfonato de C1-C4 y C2-C6), aril(C6-C15)alquil(C1-C6)sulfonato, heteroaril(C4-C19)alquil(C1-C6)sulfonato, heteroaril(C1-C6)alquil(C1-C6)sulfonato, y diazonio. Alquilsulfonatos, alqueniilsulfonatos, arilsulfonatos, heteroarilsulfonatos, arilalquilsulfonatos, y heteroarilalquilsulfonatos pueden estar opcionalmente sustituidos con halógeno (por ejemplo, cloro, yodo, bromo, o fluoro), alcoxi (por ejemplo, alcoxi de C1-C6), ariloxi (por ejemplo, ariloxi de C6-C15, heteroariloxi de C4-C19, y heteroariloxi de C1-C6), oxo, alquiltío (por ejemplo, alquiltío de C1-C6), alquilenditío (por ejemplo, alquilenditío de C1-C6), alquilamino (por ejemplo, alquilamino de C1-C6), [alqueni]alquilamino (por ejemplo, [alqueni](C2-

5 C6)]alquil(C1-C6)amino), [aril]alquilamino (por ejemplo, [aril(C6-C10)]alquil(C1-C6)amino, [heteroaril(C1-C6)]alquil(C1-C6)amino, y [heteroaril(C4-C19)]alquil(C1-C6)amino), [arilalquil]alquilamino (por ejemplo, [aril(C6-C10)]alquil(C1-C6)]alquil(C1-C6)amino, [heteroaril(C1-C6)]alquil(C1-C6)amino, [heteroaril(C4-C19)]alquil(C1-C6)]alquil(C1-C6)amino), dialquilamino (por ejemplo, di(alquil C1-C6)amino), sililo (por ejemplo, tri(alquil C1-C6)sililo, tri(aril C6-C10 o heteroaril C1-C6)sililo, di(aril C6-C10 o heteroaril C1-C6)(alquil C1-C6)sililo, y (aril C6-C10 o heteroaril C1-C6)di(alquil C1-C6)sililo), ciano, nitro, o azido. Los alquensulfonatos pueden estar opcionalmente sustituidos con arilo carbocíclico (por ejemplo, arilo de C6-C15), heteroarilo de C1-C6 monocíclico, o heteroarilo de C4-C19 (por ejemplo, heteroarilo C4-C10). Los arilsulfonatos pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo (por ejemplo, alquilo de C1-C6) o alqueno (por ejemplo, alqueno de C2-C6). Como se define aquí, cualquier grupo heteroarilo presente en un grupo saliente tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S. Los ejemplos específicos de grupos salientes adecuados incluyen cloro, yodo, bromo, fluoro, metanosulfonato (mesilato), 4-toluenosulfonato (tosilato), trifluorometanosulfonato (triflato, OTf), nitrofenilsulfonato (nosilato), y bromo-fenilsulfonato (brosilato). Los grupos salientes también pueden estar sustituidos adicionalmente como es conocido en la técnica.

15 Por "oxo" u (O) se quiere decir =O.

Por "sal farmacéuticamente aceptable" se quiere decir una sal dentro del alcance del juicio médico, adecuada para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similar innecesarias, y conmensurable con una relación razonable de beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables se describen en Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 y Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen sales de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canfosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, hidrobromuro (es decir, HBr), hidrocloreto (es decir, HCl), hidroyoduro (es decir, HI), 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato (es decir, mesilato), 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato (es decir, tosilato), undecanoato, valerato, y similares.

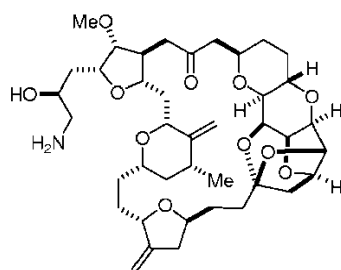
Por "sililo" se quiere decir -SiR<sub>3</sub>, en el que cada R es independientemente alquilo, alqueno, arilo, o arilalquilo. Los ejemplos de grupos sililo incluyen tri(alquil C1-C6)sililo, tri(aril C6-C10 o heteroaril C1-C6)sililo, di(aril C6-C10 o heteroaril C1-C6)(alquil C1-C6)sililo, y (aril C6-C10 o heteroaril C1-C6)di(alquil C1-C6)sililo. Se entenderá que, cuando un grupo sililo incluye dos o más grupos alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, o arilalquilo, estos grupos se seleccionan independientemente. Como se define aquí, cualquier grupo heteroarilo presente en un grupo sililo tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S. Los grupos sililo son conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 4<sup>a</sup> Edición, 2006. Los ejemplos específicos de grupos sililo incluyen éteres de trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), *t*-butildimetilsililo (TBS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), triisopropilsililo (TIPS), y trifenilsililo (TPS). Los grupos sililo pueden estar sustituidos como es conocido en la técnica; por ejemplo, grupos arilo y arilalquilo, tales como fenilo, bencilo, naftilo, o piridinilo, pueden estar sustituidos con alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6, nitro, ciano, carboxilo, o halógeno. Los grupos alquilo, tales como metilo, etilo, isopropilo, *n*-propilo, *t*-butilo, *n*-butilo, y sec-butilo, y los grupos alqueno, tales como vinilo y alilo, también pueden estar sustituidos con grupos oxo, arilsulfonilo, halógeno, y trialkilsililo.

Por "sulfonilo" se quiere decir -S(O)<sub>2</sub>R, en el que R es alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, o sililo. En grupos sulfonilo ejemplares, R es alquilo de C1-C12 (por ejemplo, alquilo de C1-C8, C1-C6, C1-C4, C2-C7, C3-C12, y C3-C6), alqueno de C2-C12 (por ejemplo, alqueno de C2-C8, C2-C6, C2-C4, C3-C12, y C3-C6), arilo de C6-C20 carbocíclico (por ejemplo, arilo de C6-C15, C6-C10, C8-C20, y C8-C15), heteroarilo de C1-C6 monocíclico (por ejemplo, heteroarilo de C1-C4 y C2-C6), heteroarilo de C4-C19 (por ejemplo, heteroarilo de C4-C10), aril(C6-C15)alquilo(C1-C6), heteroaril(C4-C19)alquilo(C1-C6), o heteroaril(C1-C6)alquilo(C1-C6). Como se define aquí, cualquier grupo heteroarilo presente en un grupo sulfonilo tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S. Los grupos sulfonilo ejemplares incluyen tosilo, triflilo, y mesilo.

Otras características y ventajas de la invención serán manifiestas a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

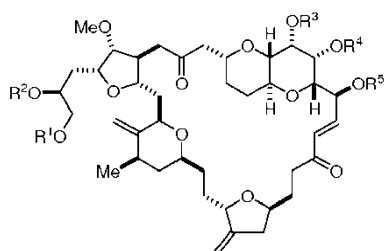
La presente invención proporciona métodos para la síntesis de análogos de halicondrina B. En particular, los métodos son útiles para la síntesis de eribulina y sales farmacéuticamente aceptable de la misma:



eribulina.

Síntesis de compuestos de fórmula (I)

Los compuestos de fórmula (I):

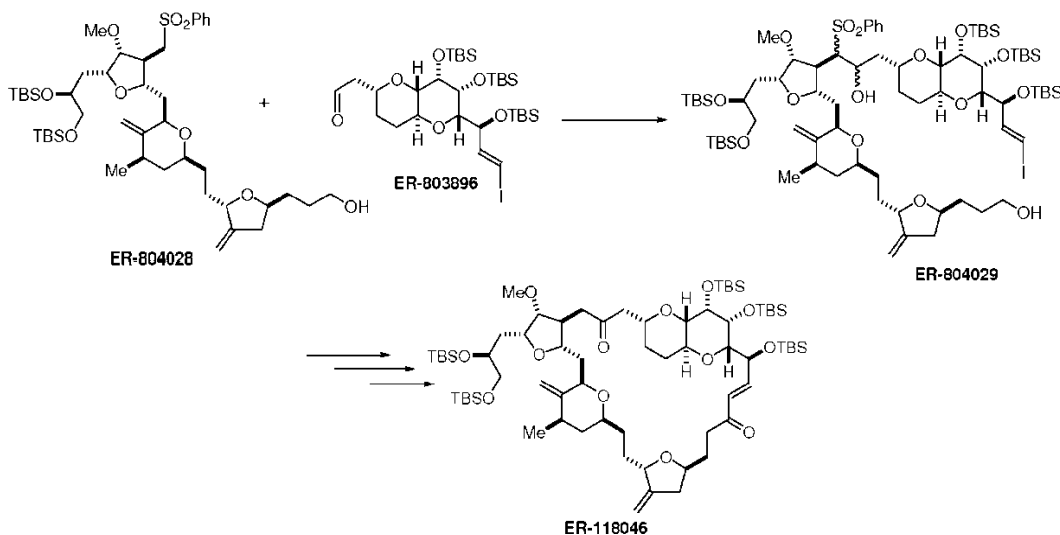


(I),

5

se pueden sintetizar usando métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, como se describe en las patentes U.S. n<sup>os</sup> 6.214.865, 6.365.759, 6.469.182, 7.982.060, y 8.148.554, en las Publicaciones Internacionales n<sup>os</sup> WO 99/65894, WO 2005/118565, y WO 2011/094339, Chase et al. Syn. Lett. 2013; 24(3):323-326, Austad et al. Syn. Lett. 2013; 24(3):327-332, y Austad et al. Syn. Lett. 2013; 24(3):333-337). En un ejemplo, la porción de C14-C35 (por ejemplo, ER-804028) de la molécula se acopla a la porción C1-C13 (por ejemplo, ER-803896) para producir el intermedio acíclico de C1-C35 (por ejemplo, ER-804029), y se llevan a cabo reacciones adicionales para producir un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, ER-118046) como se muestra en el Esquema 1:

10



Esquema 1

15

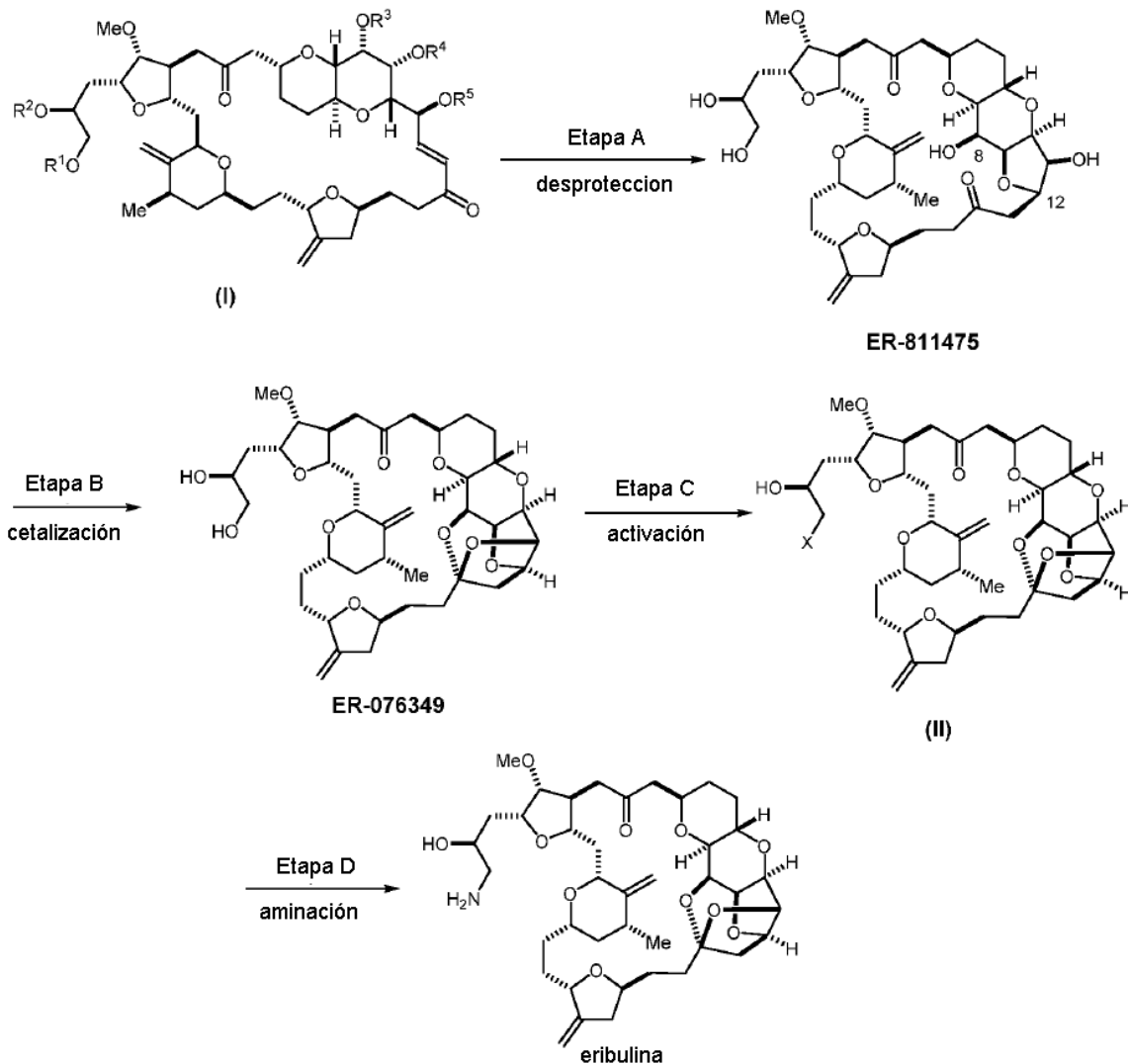
Otros compuestos de Fórmula I se pueden producir usando grupos protectores diferentes en los fragmentos de C1-C13 y/o C14-C35.

20

En un ejemplo específico, la desprotonación, por ejemplo mediante litiación, del fragmento de sulfona de C14-C35 (es decir, ER-804028), seguido del acoplamiento al fragmento de aldehído de C1-C13 (es decir, ER-803896) produce una mezcla de alcoholes diastereoméricos (es decir, ER-804029). La manipulación del grupo protector y oxidación adicionales, seguido de la eliminación del grupo sulfonilo y una reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) intramolecular, da un intermedio, que, cuando se oxida, produce un compuesto de fórmula (I) (es decir, ER-118046).

Conversión de un compuesto de fórmula (I) en eribulina

Un esquema para convertir un compuesto de fórmula (I) en eribulina es como sigue (Esquema 2).



Esquema 2

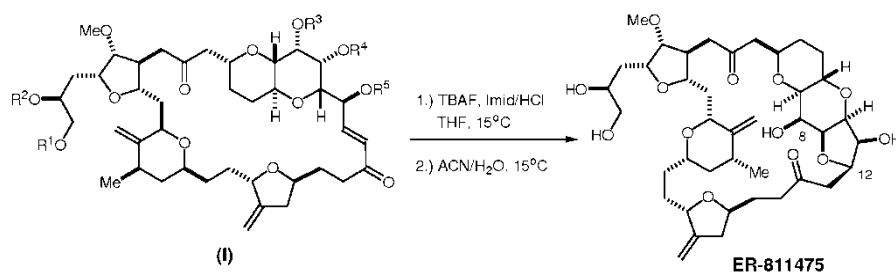
- 5 Como se resume en el Esquema 2, la desprotección de los grupos protectores de hidroxilo de éter de sililo (es decir,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$ ) de un compuesto de fórmula (I), seguido del equilibrado, produce ER-811475 (Etapa A). La cetalización de ER-811475 proporciona ER-076349 (Etapa B). La activación del alcohol primario de C35 (por ejemplo, como el tosilato de C35) que da como resultado un compuesto de fórmula (II), en la que X es un grupo saliente (por ejemplo, halógeno, mesilato, o tosilato) (Etapa C), seguido de la introducción de la funcionalidad amínica, proporciona eribulina (Etapa D). Un experto en la técnica entendería también que son posibles variaciones en el esquema anterior.
- 10

Etapa A: Conversión de un compuesto de fórmula (I) en ER-811475

Método A1: Desprotección con fuente de fluoruro en THF

En el Esquema 3 se muestra un método para la conversión de un compuesto de fórmula (I) en ER-811475:



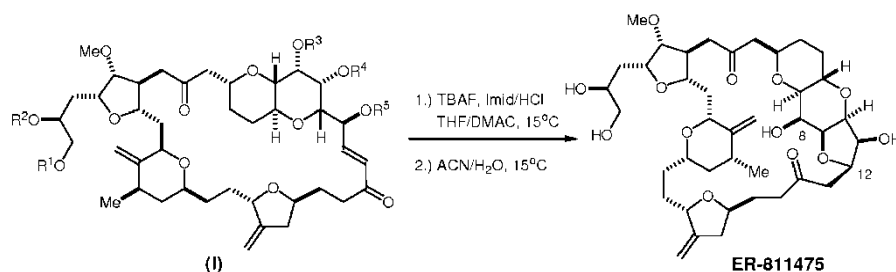


Esquema 3

El tratamiento de un compuesto de fórmula (I) con una fuente de fluoruro (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) y el equilibrado con un ácido conjugado de imidazol (por ejemplo, hidrocloreto de imidazol), en tetrahidrofurano como disolvente, da como resultado ER-811475 en una mezcla 4:1 con su estereoisómero de C12 ER-811474.

Método A2: Desprotección con fuente de fluoruro en una amida, por ejemplo DMAC

En el Esquema 4 se muestra un método alternativo para la conversión de un compuesto de fórmula (I) en ER-811475:



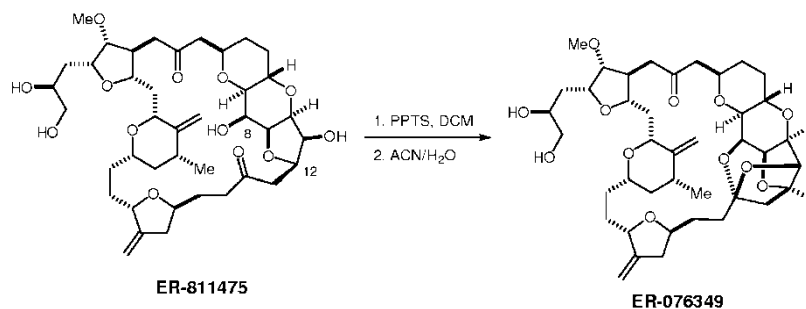
Esquema 4

El tratamiento de un compuesto de fórmula (I) con una fuente de fluoruro (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) y el equilibrado con un ácido conjugado de imidazol (por ejemplo, hidrocloreto de imidazol), en una amida, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida (DMAC), da como resultado ER-811475. La adición de DMAC como codisolvente en la reacción da como resultado una selectividad mejorada en C12 (por ejemplo, 18:1 frente a 4:1) y un tiempo de reacción más corto (por ejemplo, 1-2 días de 7-10 días). La adición de la mezcla de acetonitrilo y agua incrementa el rendimiento de ER-811475. También se pueden emplear otras amidas, incluyendo una *N,N* dialquil C1-C6 alquil C1-C6 amida o *N* alquil C1-C6 lactama de C2-C6, tal como *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil 2-pirrolidona, *N,N*-dietilacetamida, o *N,N*-dimetilpropionamida.

Etapa B: Cetalización de ER-811475 en ER-076349

Método B1: Cetalización con ácido conjugado de piridina

En el Esquema 5 se muestra un método para la cetalización de ER-811475:

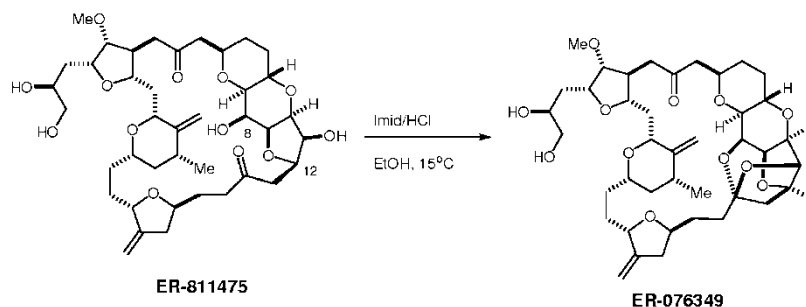


Esquema 5

La cetalización de ER-811475 (por ejemplo, en diclorometano) con un ácido conjugado de piridina (por ejemplo, *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS)), seguido de la cristalización en acetonitrilo y agua, proporciona ER-076349.

Método B2: Cetalización con ácido conjugado de imidazol

En el Esquema 6 se muestra un método alternativo para la cetalización de ER-811475 en ER-076349:



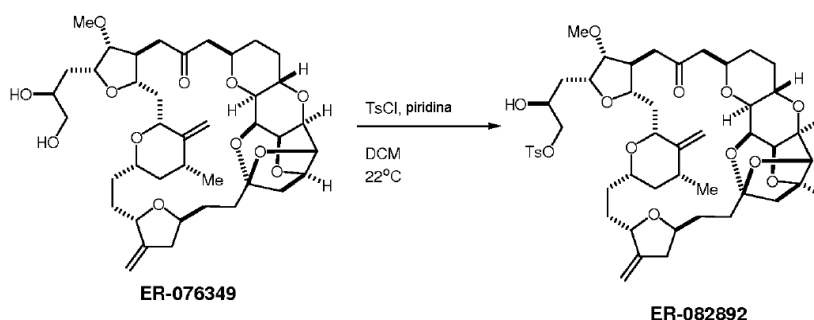
Esquema 6

- 5 La conversión de ER-811475 en ER-076349 se puede lograr a través de la cetalización de ER-811475 (por ejemplo, en etanol) con un ácido conjugado de imidazol (por ejemplo, hidrocloreto de imidazol), seguido de cromatografía en columna. La sustitución de PPTS por hidrocloreto de imidazol da como resultado una disminución de la isomerización en C12 durante el post-procesamiento (por ejemplo, concentración de la mezcla de reacción). El cambio del disolvente de diclorometano a etanol da como resultado un procedimiento más medioambientalmente favorable.

- 10 Etapa C: Activación de ER-076349 en un compuesto de fórmula (II)

Método C1: Activación con cloruro de tosilo y piridina

En el Esquema 7 se muestra un método para la activación de ER-076349:

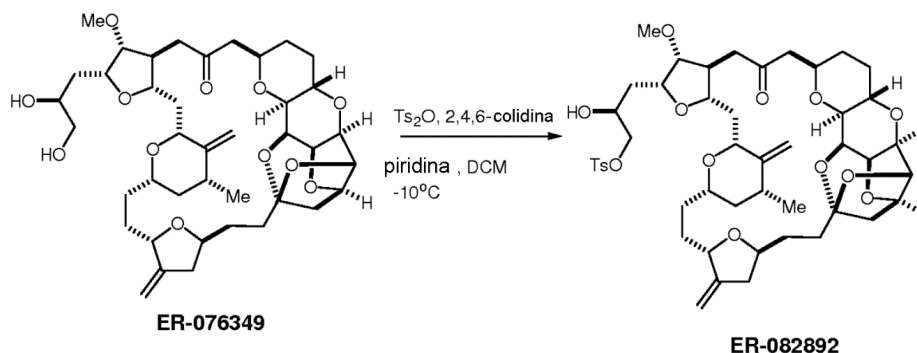


Esquema 7

- 15 La reacción de ER-076349 (por ejemplo, en diclorometano) con cloruro de tosilo y una base (por ejemplo, piridina) a 22°C proporciona un compuesto de fórmula (II) (es decir, ER-082892).

Método C2: Activación con Ts<sub>2</sub>O, colidina, y piridina

En el Esquema 8 se muestra un método alternativo para la activación de ER-076349:

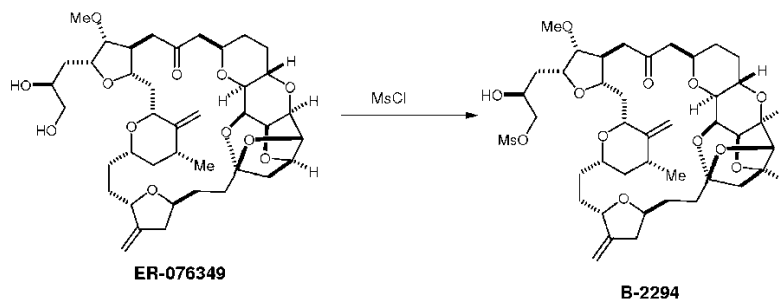


Esquema 8

El tratamiento de ER-076349 (por ejemplo, en diclorometano) con anhídrido 4-toluenosulfónico ( $\text{Ts}_2\text{O}$ ) y base (por ejemplo, una combinación de 2,4,6-colidina y piridina) a  $-10^\circ\text{C}$  proporciona un compuesto de fórmula (II) (es decir, ER-082892).

Método C3: Activación con cloruro de mesilo

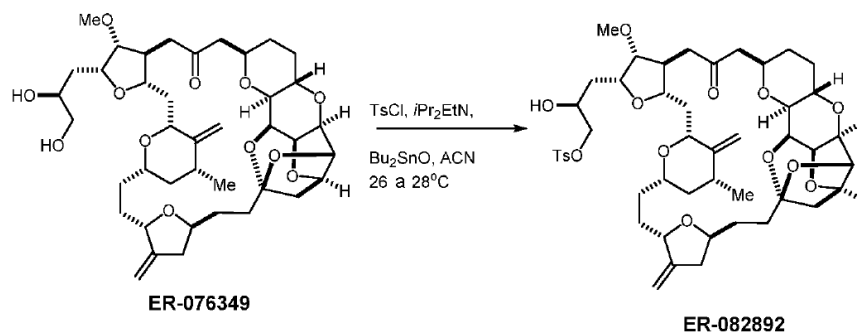
- 5 En el Esquema 9 se muestra otro método para la activación de ER-076349:



La reacción de ER-076349 (por ejemplo, en diclorometano) con cloruro de mesilo y una base (por ejemplo, 2,4,6-colidina), a  $0^\circ\text{C}$ , proporciona un compuesto de fórmula (II) (es decir, B-2294).

- 10 Método C4: Activación con cloruro de tosilo y base

En el Esquema 10 se muestra otro método para la activación de ER-076349:

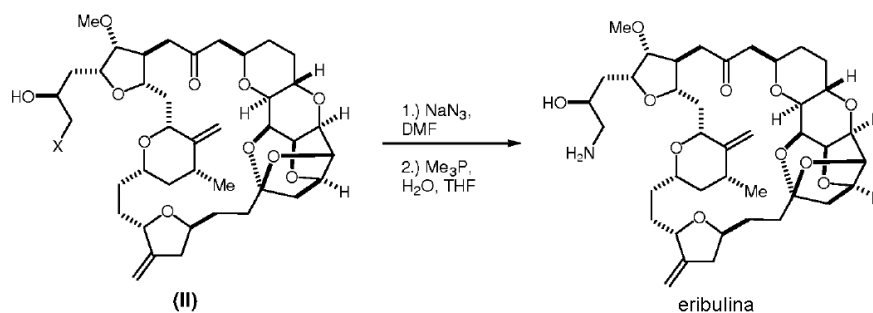


- 15 La activación de ER-076349 (por ejemplo, en acetonitrilo) se puede lograr mediante tratamiento (por ejemplo, a 26 hasta  $28^\circ\text{C}$ ) con cloruro de tosilo y una base (por ejemplo, una trialquilamina de C1-C6, tal como trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina) en presencia de un catalizador (por ejemplo, óxido de dibutilestaño). El uso de óxido de dibutilestaño, por ejemplo, hace al procedimiento más robusto (por ejemplo, reduce la sensibilidad de la reacción a la humedad), y mejora la eficiencia operacional del procedimiento (por ejemplo, mediante eliminación de una etapa de secado azeotrópico). La sustitución de piridina y/o colidina por *N,N*-diisopropiletilamina, y la adición de óxido de dibutilestaño como catalizador, proporcionan una mejora en la selectividad por el alcohol primario (por ejemplo, la relación mono-tosilación:di-tosilación mejoró de 96:4 a 99,8:0,2). La sustitución de diclorometano por acetonitrilo como disolvente da como resultado un procedimiento más medioambientalmente favorable, y el cambio en la temperatura desde  $-10^\circ\text{C}$  hasta  $26^\circ\text{C}$ - $28^\circ\text{C}$  incrementa la eficiencia operacional y el rendimiento.

Etapa D: Aminación de un compuesto de fórmula (II) a eribulina

Método D1: Ruta de Staudinger

- 25 En el Esquema 11 se muestra un método para la aminación de un compuesto de fórmula (II), en el que X es un grupo saliente (por ejemplo, OTs):

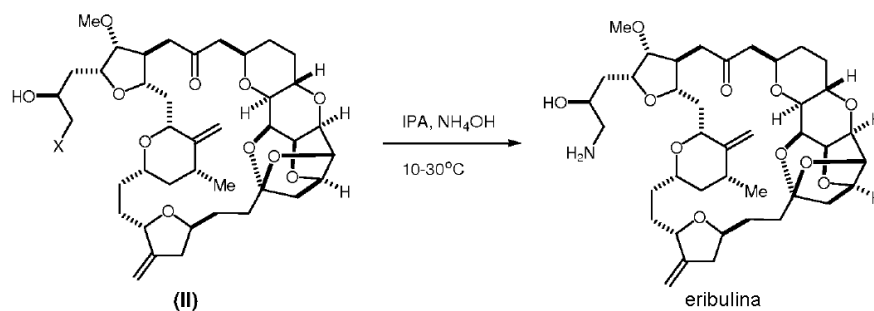


Esquema 11

La aminación de un compuesto de fórmula (II) (por ejemplo, ER-082892) a eribulina se puede lograr a través de tratamiento con azida sódica, seguido de la reducción de la azida resultante con trimetilfosfina en condiciones de reacción de Staudinger.

#### 5 Método D2: Ruta de apertura epoxidica

En el Esquema 12 se muestra un método alternativo para la aminación de un compuesto de fórmula (II) a eribulina, en el que X es un grupo saliente (por ejemplo, OTs):

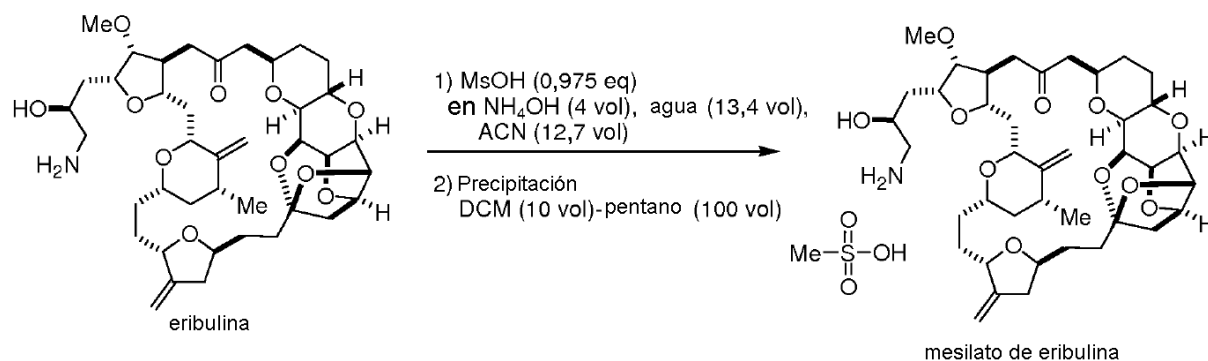


Esquema 12

- 10 En este método, la aminación de un compuesto de fórmula (II) (por ejemplo, ER-082892) se puede lograr mediante tratamiento con hidróxido amónico alcohólico, que da como resultado la ciclación a un epóxido *in situ*, que reacciona adicionalmente con amoníaco para proporcionar eribulina. La sustitución de la ruta de Staudinger por la ruta de apertura epoxidica da como resultado la eliminación del uso de reactivos peligrosos, y un incremento en la eficiencia operacional.

#### Salificación de eribulina

- 15 Las sales farmacéuticamente aceptables de eribulina (por ejemplo, mesilato de eribulina) se pueden formar mediante métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, *in situ* durante el aislamiento final y purificación del compuesto, o por separado, haciendo reaccionar el grupo de base libre con un ácido adecuado). En un ejemplo, eribulina se trata con una disolución de ácido metanosulfónico (es decir,  $\text{MsOH}$ ) e hidróxido amónico en agua y acetonitrilo. La mezcla se concentra. El residuo se disuelve en diclorometano-pentano, y la disolución se añade a
- 20 pentano anhidro. El precipitado resultante se filtra y se seca a alto vacío para proporcionar mesilato de eribulina, como se muestra en el Esquema 13.



Esquema 13

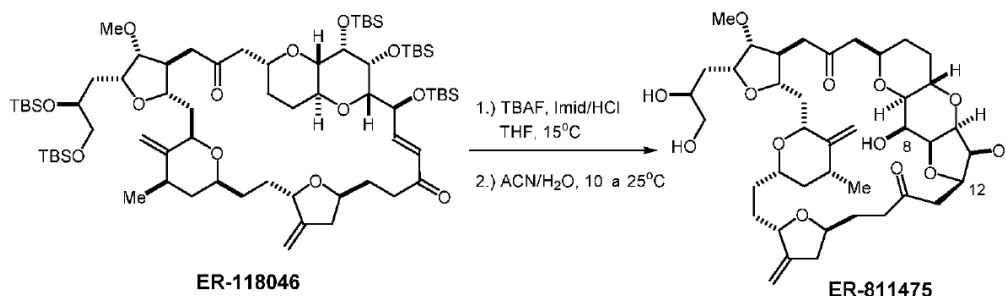
- 5 Para convertir un compuesto de fórmula (I) en eribulina, se puede usar cualquier combinación de los métodos descritos anteriormente para la síntesis de los diversos intermedios (por ejemplo, Métodos A1-B2-C1-D1, A1-B2-C2-D1, A1-B2-C1-D2, A2-B1-C1-D1, A2-B2-C1-D1, A2-B1-C2-D1, A2-B1-C1-D2, A2-B2-C2-D1, A2-B2-C1-D2, A2-B1-C2-D2, A2-B2-C2-D2, A2-B1-C3-D1, A1-B2-C3-D1, A2-B2-C3-D1, A2-B1-C3-D2, A1-B2-C3-D2, A2-B2-C3-D2, A1-B1-C4-D1, A2-B1-C4-D1, A1-B2-C4-D1, A1-B1-C4-D2, A2-B2-C4-D1, A2-B1-C4-D2, A1-B2-C4-D2, y A2-B2-C4-D2).

## Procedimientos experimentales

## Etapa A: Conversión de ER-118046 en ER-811475

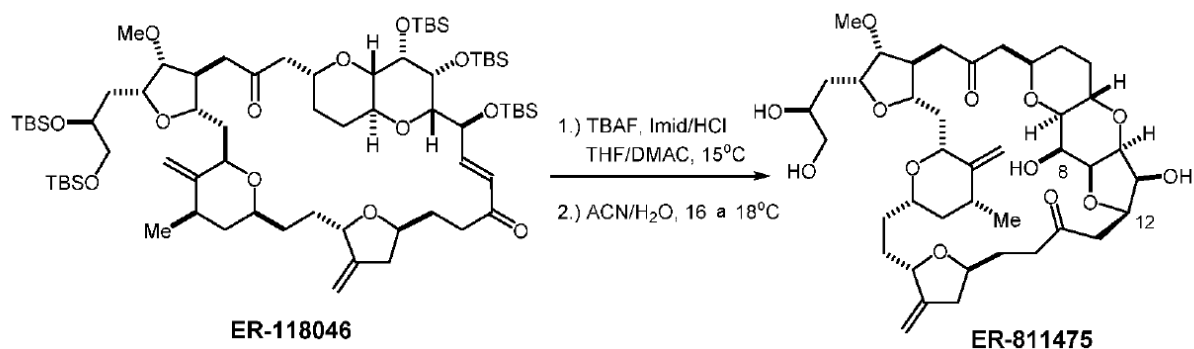
## Método A1:

- 10 ER-811475: (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*RS*,11*S*,14*S*,17*S*,19*R*,21*R*,23*S*,25*R*,26*R*,27*S*,31*R*,34*S*)-25-[(2*S*)-2,3-Dihidroxiopropil]-2,5-dihidroxi-26-metoxi-19-metil-13,20-bis(metilen)-24,35,36,37,38,39-hexaoxaheptaciclo[29.3.1.13.6.14.34.111,14.117,21,023,27]nonatriacontan-8,29-diona



- 15 La disolución de ER-118046 (0,580 kg, 0,439 moles, 1 eq.) en n-heptano se concentró a vacío a  $\leq 50^\circ\text{C}$ . El residuo se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (THF) (19,7 l), y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (disolución 1,0 M en THF, 2,85 l, 2,85 moles, 6,5 eq.) amortiguado con hidrocloreto de imidazol (0,142 kg, 1,36 moles, 3,1 eq.) a 10-25°C. Con la confirmación del nivel de C34/C35-diol ( $\leq 3\%$ ), se añadieron tolueno (7,6 kg) y agua (8,7 kg) para la extracción. La capa acuosa se separó y se extrajo con tolueno (5,0 kg) y THF (5,2 kg). La capa acuosa se drenó, y la capa orgánica se combinó con el primer extracto. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío a  $\leq 35^\circ\text{C}$ . Durante la concentración, el pentaol libre se convirtió en ER-811475 y ER-811474. Cuando el nivel residual de pentaol libre fue  $\geq 5\%$ , se añadieron acetonitrilo (ACN) (3,3 kg) y agua (0,42 kg), y se destiló azeotrópicamente a vacío  $< 35^\circ\text{C}$  hasta que el nivel se redujo hasta  $< 5\%$ . Al terminar, el residuo se volvió a destilar azeotrópicamente a vacío con acetonitrilo (4,6 kg)  $< 35^\circ\text{C}$ . El residuo se diluyó con diclorometano (7,7 kg), y se destiló azeotrópicamente a vacío  $< 35^\circ\text{C}$  para dar una mezcla de ER-811475 y ER-811474 (4:1).

- 25 Método A2:

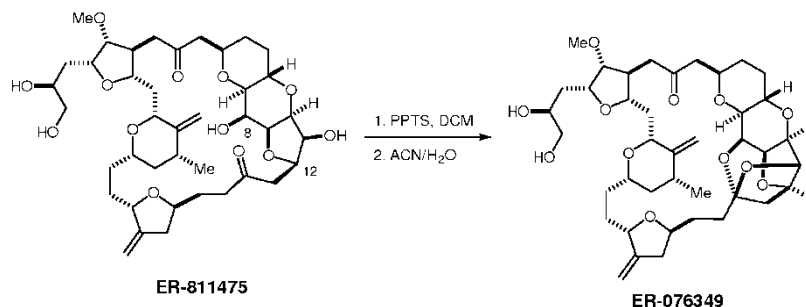


La disolución de la enona ER-118046 (135 g) en n-heptano se concentró a vacío a 41°C o menos. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (THF) (2,03 l) y *N,N*-dimetilacetamida (675 ml), y entonces se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (disolución 0,97 moles/l en THF, 685 ml) amortiguado con imidazol HCl (31,5 g) a 16°C hasta 18°C. La mezcla se agitó a 16°C hasta 18°C durante 47 horas, y el progreso de la reacción se monitorizó mediante HPLC. Después de que el nivel residual del intermedio de reacción C34/C35-diol alcanzó 3% o menos, se añadieron acetonitrilo (608 ml) y agua (203 ml). La mezcla se agitó a 16°C hasta 18°C durante 45 horas hasta que el nivel residual de pentaol libre descendió por debajo de 5%. La mezcla de reacción, que incluye ER-811475/ER-811474 (una mezcla de dos diastereómeros 18:1), se pudo usar para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa B: Cetalización de ER-811475 a ER-076349

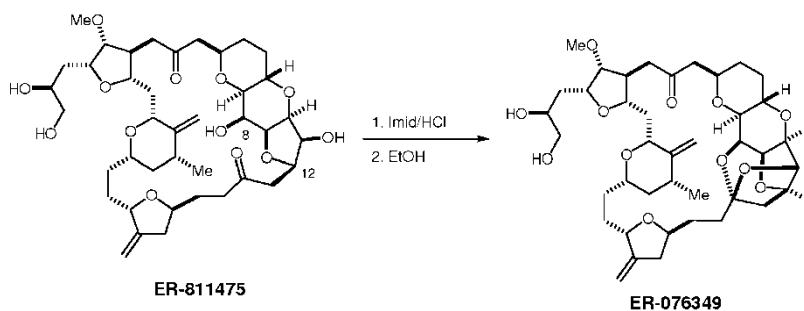
Método B1:

ER-076349: (1*S*,3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,14*R*,16*R*,18*S*,20*R*,21*R*,22*S*,26*R*,29*S*,31*R*,32*S*,33*R*,35*R*,36*S*)-20-[(2*S*)-2,3-Dihidroxiopropil]-21-metoxi-14-metil-8,15-bis(metilen)-2,19,30,34,37,39,40,41-octaoxononacilo[24.9.2.13,32.13,33.16,9.112,16.018,22.029,36.031,35]hentetracontan-24-ona



ER-811475, en una mezcla con ER-811474 (0,329 kg, 0,439 moles, 1 eq.), se disolvió en diclorometano (DCM; 7,7 kg), y se trató con una disolución de p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS; 0,607 kg, 2,42 moles, 5,5 eq.) en diclorometano (1,7 kg) a 10-20°C. La mezcla resultante se agitó a 10-20°C. El diastereómero principal reaccionó para proporcionar el diol ER-076349, y el diastereómero minoritario ER-811474 permaneció sin reaccionar. Cuando el nivel residual de ER-811475 fue > 1%, se añadió PPTS adicional (0,055 kg) en diclorometano (0,15 kg), y la reacción se continuó a 10-20°C. Al terminar, la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice que se equilibró previamente con metil *t*-butil éter (MTBE) (200 l). El reactor se enjuagó adicionalmente con diclorometano (3,1 kg), y el enjuague se cargó en la columna. La columna se eluyó secuencialmente con (1) metil *t*-butil éter (125 l), (2) 96% v/v de metil *t*-butil éter en acetonitrilo (125 l), (3) 50% v/v de metil *t*-butil éter en acetonitrilo (250 l), y (4) acetonitrilo (225 l). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron a vacío < 35°C, y se destilaron azeotrópicamente a vacío con acetonitrilo (4,6 kg) < 35°C. El residuo se disolvió en acetonitrilo (0,32 kg) y agua (0,54 kg), y se sometió a cristalización con cristales de siembra de ER-076349 (0,27 g, 0,36 mmoles) y agua adicional (2,70 kg). Los cristales resultantes se filtraron, y el peso del filtrado se monitorizó hasta que se alcanzó la relación de recuperación ≥ 80% para el disolvente de cristalización. Los cristales se lavaron adicionalmente con agua (2,7 kg) y se disolvieron en diclorometano (10,8 kg), y la disolución se concentró a vacío a ≤ 25°C. El residuo se diluyó con acetonitrilo (2,1 kg) y se concentró a vacío a ≤ 40°C para dar ER-076349 (rendimiento de 55-75% a partir de ER-118046).

Método B2:

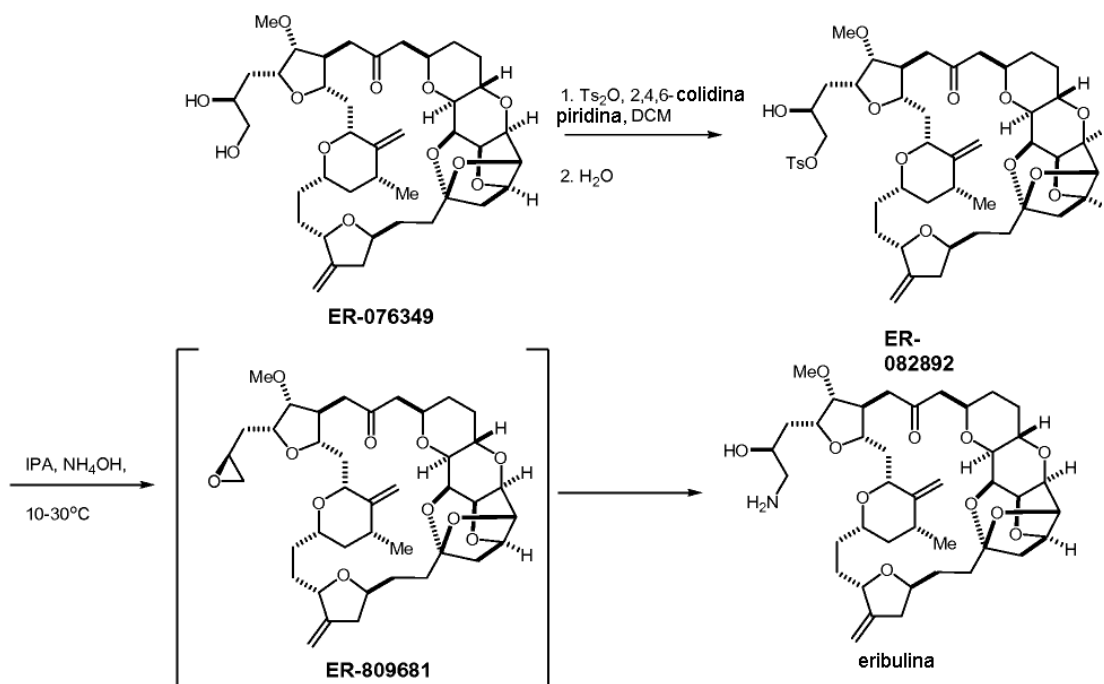


Se añadió una disolución de imidazol HCl (85,5 g) en agua (68 ml) a ER-811475 (en una mezcla con ER-811474). La disolución se concentró *a vacío* a 28°C o menos. El residuo se disolvió en EtOH (2,69 kg). La mezcla resultante se agitó a 21°C hasta 24°C durante 43 horas. El diastereómero principal (ER-811475) reaccionó para proporcionar el diol ER-076349, y el diastereómero minoritario (ER-811474) permaneció sin reaccionar. La reacción se monitorizó en busca de la desaparición de ER-811475 mediante HPLC. Después de que el nivel residual de ER-811475 alcanzó por debajo de 1%, la disolución se concentró *a vacío* a 37°C o menos. Se añadió tolueno (1,35 l), y la disolución se destiló azeotrópicamente *a vacío* a 37°C o menos. Se añadieron tetrahidrofurano (THF) (4,20 kg), tolueno (1,76 kg), y agua (2,03 l), y se extrajeron. La capa acuosa sin reacción, y la capa orgánica se lavó con agua (1,01 l). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con tolueno (1,18 kg) y THF (1,20 kg). La capa acuosa se drenó, y la capa orgánica se combinó con el primer extracto. Las capas orgánicas combinadas se concentraron *a vacío* a 37°C o menos. Se añadió tolueno (675 ml), y la disolución se destiló azeotrópicamente *a vacío* a 38°C o menos. El concentrado se diluyó con diclorometano (1,01 l), y después se cargó en una columna de gel de sílice (5,511 kg) equilibrada previamente con metil t-butil éter (más de 55,1 l). La columna se eluyó secuencialmente con metil t-butil éter (40,8 l), 95% v/v de metil t-butil éter en acetonitrilo (24,9 l), 40% v/v de metil t-butil éter en acetonitrilo (83,6 l), y acetonitrilo (76,3 l), para eliminar los intermedios sin reaccionar, las impurezas de reacción, y las impurezas sobrantes de ER-804028. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron *a vacío* a 32°C o menos, para dar ER-076349 (ensayo 62,02 g, rendimiento a lo largo de dos etapas 84,0%). El residuo se destiló azeotrópicamente *a vacío* con acetonitrilo (0,533 kg) a 29°C o menos, y se pudo usar para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas C y D: Conversión de ER-076349 en eribulina:

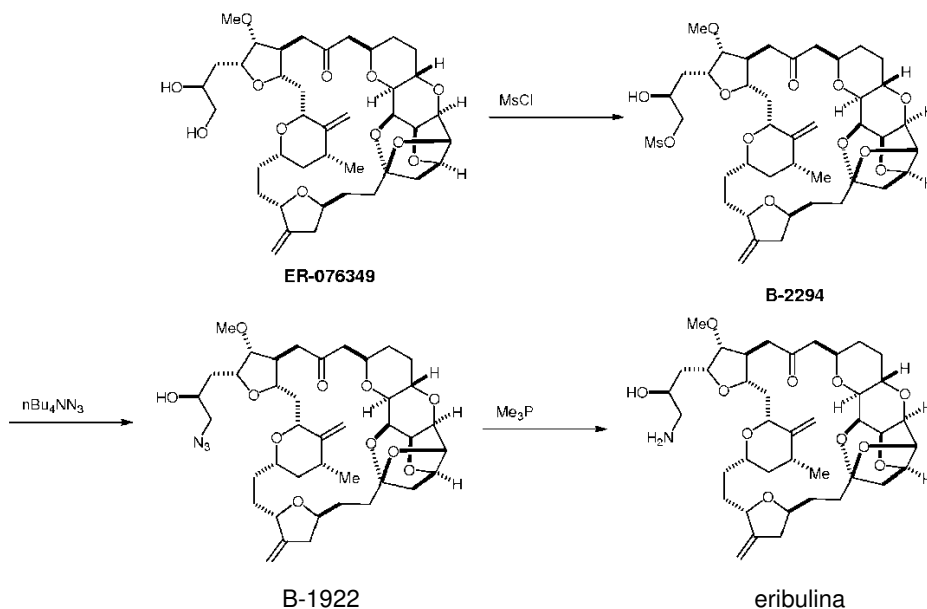
Métodos C2 + D2:

Eribulina: (1*S*,3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,14*R*,16*R*,18*S*,20*R*,21*R*,22*S*,26*R*,29*S*,31*R*,32*S*,33*R*,35*R*,36*S*)-20-[(2*S*)-3-Amino-2-hidroxiopropil]-21-metoxi-14-metil-8,15-bis(metilen)-2,19,30,34,37,39,40,41-octaoxanonaclo [24,9,2,13,32,13,33,16,9,112,16,018,22,029,36,031,35]hentetracontan-24-ona



ER-076349 (0,259 kg, 0,354 moles, 1 eq.) se disolvió en tolueno (4,7 kg) y se destiló azeotrópicamente *a vacío* a < 25°C. El residuo se diluyó con tolueno (4,5 kg) para dar una disolución toluénica para monitorizar el contenido de agua. El contenido de agua se midió mediante el método de valoración de Karl-Fischer (KF). Si el valor de KF fue > 125 ppm, la disolución se destiló azeotrópicamente *a vacío* a < 25°C, y se diluyó con tolueno (4,5 kg) hasta que el contenido de agua descendió hasta  $\leq 125$  ppm. Si el valor de KF alcanzó el valor diana, la disolución se concentró y se disolvió en diclorometano anhidro (6,5 kg). Se añadieron 2,4,6-colidina (0,172 kg, 1,27 moles, 4 eq.) y piridina (0,0014 g, 0,018 moles, 0,05 eq.) en diclorometano anhidro (84,1 g), y la mezcla se enfrió. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de  $\text{Ts}_2\text{O}$  (0,124 kg, 0,380 moles, 1,07 eq.) en diclorometano anhidro (3,4 kg), a una velocidad para mantener la temperatura de reacción a  $\leq -10^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó a  $\leq -10^\circ\text{C}$ . Cuando la cantidad residual de ER-076349 fue < 3%, o la generación de bis-tosilato correspondiente fue mayor que 4%, la mezcla de reacción se paralizó mediante adición de agua (1,0 kg). La mezcla se calentó, y entonces se añadieron consecutivamente a 10-30°C alcohol isopropílico (IPA) (20,5 kg) e hidróxido amónico ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ; 25,7 kg). Tras el consumo completo del epóxido (diana  $\leq 0,85\%$ ; añádase  $\text{NH}_4\text{OH}$  extra si es necesario), la mezcla de reacción se concentró *a vacío* a < 30°C. Al resto, se añadieron diclorometano (20,7 kg) y una cantidad suficiente de disolución amortiguadora de  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{agua}$  (9/9/182 p/p/p; no más de 5,166 kg), y se extrajo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (8,6 kg). La capa orgánica se separó y se combinó con el primer extracto. Las capas orgánicas combinadas se concentraron *a vacío* a < 30°C. El concentrado se diluyó con acetonitrilo (4,0 kg), y después se cargó en una columna de gel de sílice que se equilibró previamente con acetonitrilo (200 l). La columna se eluyó secuencialmente con: (1) acetonitrilo (100 l), (2) 90,0/7,5/2,5 v/v/v de acetonitrilo/agua/200 mM de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  acuoso (152,4 l), (3) 85,8/11,7/2,5 v/v/v de acetonitrilo/agua/200 mM de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  acuoso (152,4 l), (4) 83,5/14,0/2,5 v/v/v acetonitrilo/agua/200 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$  acuoso (152,6 l), y (5) 80,0/17,6/2,4 v/v/v de acetonitrilo/agua/200 mM de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  acuoso (>100,2 l). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron *a vacío* a  $\leq 40^\circ\text{C}$  mientras se mantiene el pH interno a 5,5-9,0 mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Al residuo, se añadieron diclorometano (13,9 kg) y una cantidad suficiente de disolución amortiguadora de  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{agua}$  (9/9/182 p/p/p; no más de 15,51 kg), y se extrajo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (8,7 kg). La capa orgánica se separó y se combinó con el primer extracto. Las capas orgánicas combinadas se concentraron *a vacío* a < 30°C. El residuo se disolvió en 75% v/v de diclorometano anhidro en n-pentano (6,12 kg), y se filtró. El filtrado se concentró *a vacío* a < 30°C, se diluyó con acetonitrilo (2,1 kg), y se concentró *a vacío* a  $\leq 35^\circ\text{C}$  para dar eribulina (rendimiento 75-95%).

30 Métodos C3 + D1:

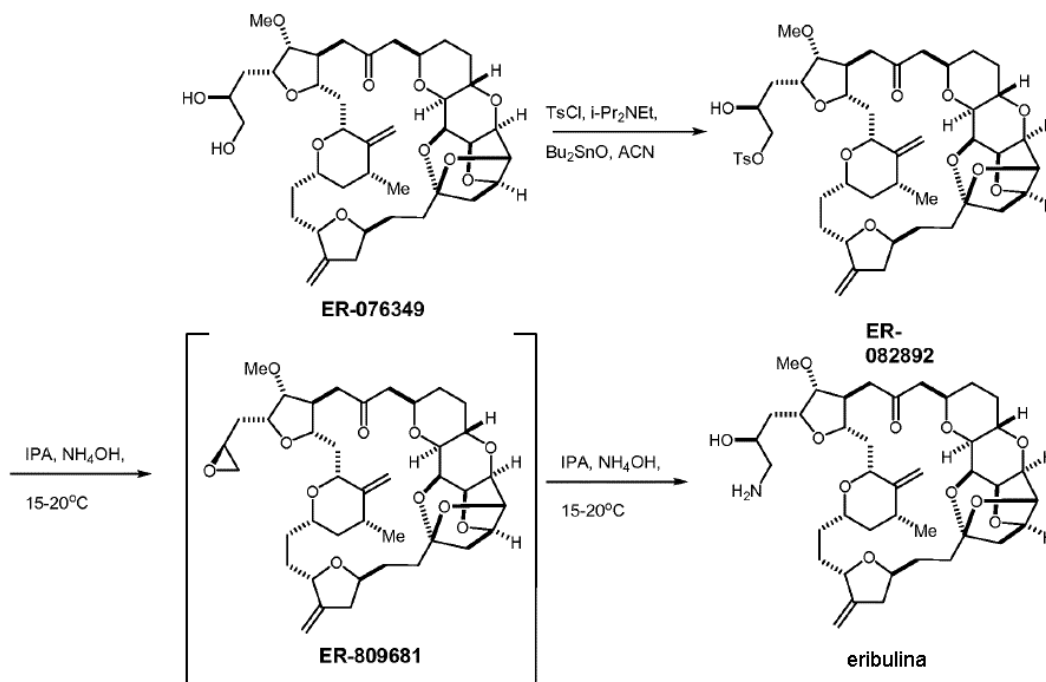


Se añadió gota a gota  $\text{MsCl}$  (0,3 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98  $\mu\text{l}$ , 0,030 mmoles) a lo largo de 40 min. a una mezcla de 2,4,6-colidina (7  $\mu\text{l}$ , 0,054 mmoles), ER-076349 (20,8 mg, 0,028 mmoles), y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de 76 h a  $4^\circ\text{C}$ , la reacción se paralizó con una mezcla 1:4 de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado-salmuera, y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x). Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El producto bruto se disolvió en tolueno (3 ml), se concentró, y se purificó mediante TLC preparativa (1,5% de  $\text{MeOH-EtOAc}$ ) para dar el mesilato B-2294 (21,4 mg, 95%). Se añadió azida de tetra-n-butilamonio (0,2 M en dimetilformamida, 0,5 ml, 0,10 mmoles) a una disolución de mesilato B-2294 (21,4 mg, 0,026 mmoles) en dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente, y se calentó hasta  $83^\circ\text{C}$ . Tras la agitación a  $83^\circ\text{C}$  durante 3,5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con tolueno, se concentró, y se purificó mediante TLC preparativa (80% de acetato de etilo-hexanos) para dar B-1922 (18 mg, 92%). Se añadieron secuencialmente  $\text{Me}_3\text{P}$  (1 M en tetrahidrofurano) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0,8 ml) a una disolución de la azida B-1922 (24,6 mg, 0,032 mmoles) en THF (3,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 22



h, se diluyó con tolueno, se concentró, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida [gradiente de etapas, 10% de MeOH-EtOAc seguido de MeOH-EtOAc-NH<sub>4</sub>OH al 30% acuoso (9:86:5)] para proporcionar la amina primaria deseada (23,3 mg), que contenía, por RMN <sup>1</sup>H, -1% de óxido de trimetilfosfina. La liofilización en benceno, y el reposo a alto vacío durante 2 d, produjo eribulina (20,3 mg, 87%).

## 5 Métodos C4 + D2:



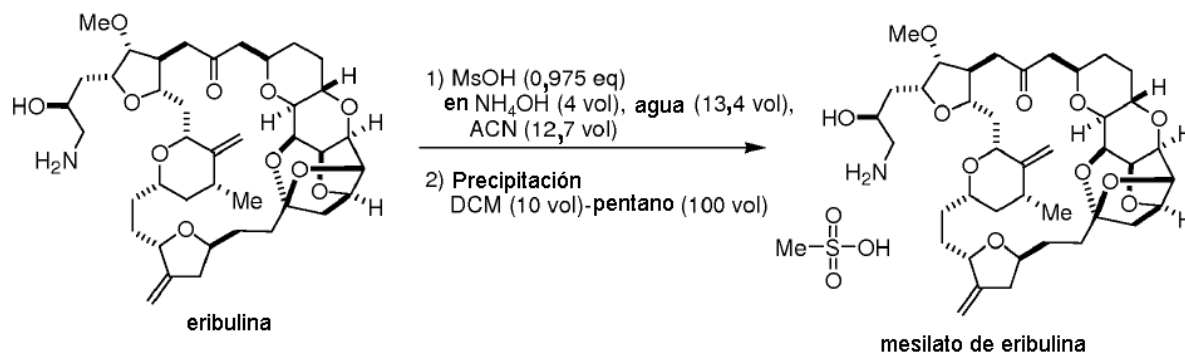
El diol ER-076349 (58,3 g) se disolvió en acetonitrilo (935 ml). Se añadió una suspensión de óxido de dibutylestano (0,99 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (28,5 ml) en acetonitrilo (117 ml). A la mezcla de reacción se añadió una disolución de TsCl (30,5 g) en acetonitrilo (117 ml), a una velocidad para mantener la temperatura de reacción a 26°C hasta 28°C, y la mezcla se agitó a 26°C hasta 28°C. La reacción se monitorizó mediante HPLC para el consumo de ER-076349. Después de que el nivel residual de ER-076349 alcanzó por debajo de 3%, y el tiempo de reacción superó las 27 horas, se añadieron consecutivamente a 15°C hasta 20°C alcohol isopropílico (IPA) (4,58 kg) e hidróxido amónico (5,82 kg). La mezcla se agitó a 15°C hasta 20°C durante 66 horas, y la reacción se monitorizó mediante HPLC para un consumo de intermedio de reacción ER-809681. Después de que el nivel residual de ER-809681 alcanzó 0,85% o menos, la mezcla de reacción se concentró *a vacío* a 29°C o menos. Al residuo, se añadieron diclorometano (4,64 kg) y una cantidad suficiente de disolución amortiguadora de NaHCO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/agua (9/9/182 p/p/p) (530 ml), y se extrajo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (1,94 kg). La capa orgánica se separó, y se combinó con el primer extracto. Las capas orgánicas combinadas se concentraron *a vacío* a 25°C o menos. El concentrado se diluyó con acetonitrilo (1,17 l), y después se cargó en una columna de gel de sílice (5,511 kg) que se equilibró previamente con acetonitrilo (más de 55,1 l). La columna se eluyó secuencialmente con acetonitrilo (29,6 l), 90,0/7,5/2,5 v/v/v de acetonitrilo/agua/200 mM de NH<sub>4</sub>OAc acuoso (46,2 l), 85,8/11,7/2,5 v/v/v de acetonitrilo/agua/200 mM de NH<sub>4</sub>OAc acuoso (45,8 l), 83,5/14,0/2,5 v/v/v de acetonitrilo/agua/200 mM de NH<sub>4</sub>OAc acuoso (46,5 l), 80,0/17,6/2,4 v/v/v de acetonitrilo/agua/200 mM de NH<sub>4</sub>OAc acuoso (29,8 l), para eliminar los intermedios sin reaccionar y las impurezas de reacción. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron *a vacío* a 36°C o menos mientras se mantiene el pH interno a 5,5 hasta 9,0 mediante adición de hidróxido amónico. Al residuo, se añadieron diclorometano (3,98 kg) y una cantidad suficiente de disolución amortiguadora de NaHCO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/agua (9/9/182 p/p/p) (2,02 kg), y se extrajo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2,48 kg). La capa orgánica se separó y se combinó con el primer extracto. Las capas orgánicas combinadas se concentraron *a vacío* a 24°C o menos. El residuo se disolvió en 75% v/v de diclorometano anhidro en *n*-pentano (1,03 l), y se filtró. El filtrado se concentró *a vacío* a 25°C o menos, para dar eribulina. El residuo se diluyó con acetonitrilo (392 ml) y diclorometano (69 ml) para dar una disolución de eribulina en acetonitrilo/diclorometano (ensayo 49,11 g, rendimiento corregido 85,3%). La disolución se concentró *a vacío* a 29°C o menos, y se usó para la siguiente etapa.

Salificación de eribulina

35 Salificación a mesilato de eribulina:

Mesilato de eribulina: metanosulfonato de

(2*R*,3*R*,3*aS*,7*R*,8*aS*,9*S*,10*aR*,11*S*,12*R*,13*aR*,13*bS*,15*S*,18*S*,21*S*,24*S*,26*R*,28*R*,29*aS*)-2-[(2*S*)-3-Amino-2-hidroxiopropil]-3-metoxi-26-metil-20,27-dimetilidenehexacosahidro-11,15:18,21:24,28-triepoxi-7,9-etano-12,15-metano-9*H*,15*H*-furo[3,2-*l*]furo[2',3':5,6]pirano[4,3-*b*][1,4]dioxaciclopentacosin-5(4*H*)-ona

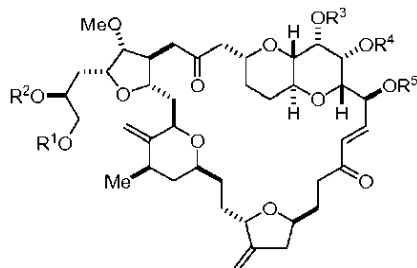


- 5 Se disolvió ER-086526-00 (46,68 g) en acetonitrilo (591 ml) y agua (31 ml), y se trató con una disolución de ácido metanosulfónico (MsOH, 4,09 ml) y NH<sub>4</sub>OH (187 ml) en acetonitrilo (624 ml). La mezcla se concentró *a vacío* a 24°C o menos, y se destiló azeotrópicamente de forma repetida con acetonitrilo anhidro (234 ml) *a vacío* a 24°C o menos, para eliminar agua. El residuo se disolvió en 75% v/v de diclorometano anhidro en *n*-pentano (1,10 l), y se filtró. El filtrado se concentró *a vacío* a 24°C o menos. El residuo se disolvió en 50% v/v de diclorometano anhidro en *n*-pentano (1,16 l), y la disolución se transfirió a través de un filtro a pentano anhidro (3,26 kg) en el reactor separado.

10 El precipitado resultante se agitó durante 29 horas. Los precipitados se filtraron, se lavaron con *n*-pentano (2,92 kg), y se secaron *a vacío* bajo un caudal de nitrógeno hasta que los niveles de disolvente residuales alcanzaron los números diana: *n*-pentano ≤ 25000 ppm; 2-metilbutano ≤ 1000 ppm; 2,2-dimetilbutano ≤ 1000 ppm; y ciclopentano ≤ 1000 ppm. Tras secar, los precipitados se mezclaron *a vacío* para dar mesilato de eribulina (bruto 45,95 g, rendimiento corregido 83,8%). La sustancia farmacéutica se introdujo en una botella de politetrafluoroetileno (PTFE). La botella de PTFE se envasó en una bolsa de laminado de aluminio.

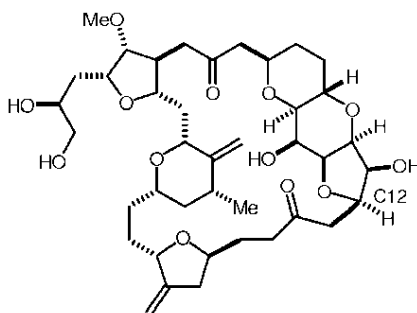
## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un intermedio en la síntesis de eribulina, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (I):



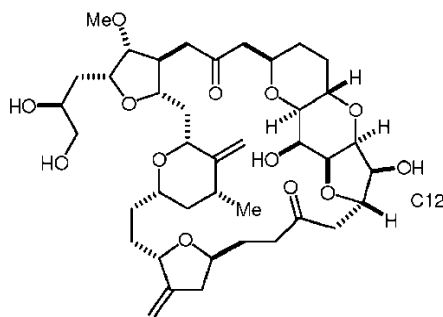
(I)

5 en la que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> es independientemente un grupo sililo, con una fuente de fluoruro, en un disolvente que comprende una amida, en el que la amida es una *N,N* dialquil C1-C6 alquil C1-C6 amida o *N* alquil C1-C6 lactama C2-C6, para producir el intermedio ER-811475:



ER-811475.

10 2. El método de la reivindicación 1, en el que el intermedio ER-811475 se produce en una mezcla con un intermedio ER-811474:



ER-811474.

3. El método de la reivindicación 2, que comprende además añadir una mezcla de acetonitrilo y agua.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> es *t*-butildimetilsililo.

15 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la fuente de fluoruro es fluoruro de tetrabutilamonio.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente comprende además tetrahidrofurano.

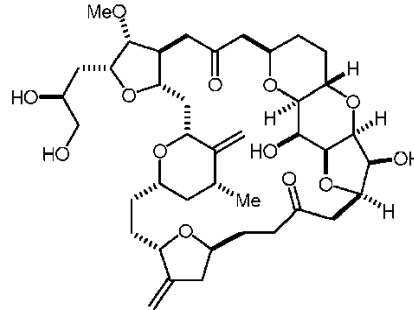
20 7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la amida es *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil 2-pirrolidona, *N,N*-dietilacetamida, o *N,N*-dimetilpropionamida.

8. Un método para producir eribulina vía el intermedio ER-811475, en el que ER-811475 se produce mediante un

método como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

9. El método de la reivindicación 8, comprendiendo dicho método las etapas de:

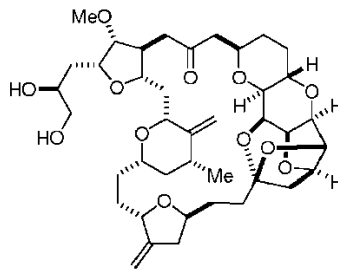
a) producir un intermedio ER-811475:



**ER-811475**

5 mediante el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7;

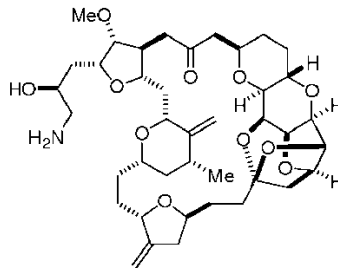
b) catalizar el intermedio ER-811475 para producir el intermedio ER-076349:



ER-076349;

y

10 c) aminor ER-076349 para producir eribulina:



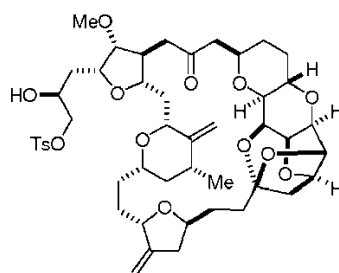
eribulina.

9. El método de la reivindicación 8 o 9, que comprende además salificar eribulina para producir una sal farmacéuticamente aceptable de eribulina.

15 11. El método de la reivindicación 10, en el que dicha sal es la sal de mesilato.

12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en el que ER-076349 se produce haciendo reaccionar ER-811475 con un ácido conjugado de imidazol.

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en el que la etapa c) comprende convertir ER-076349 en ER-082892:



**ER-082892**

haciendo reaccionar ER-076349 con un agente sulfonilante en presencia de un catalizador metálico.

14. Un método para fabricar un producto farmacéutico que comprende eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende:

- 5
- a) producir o dirigir la producción de eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma mediante el método de una cualquiera de las reivindicaciones 9-13; y
  - b) procesar o dirigir el procesamiento de eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un producto farmacéutico que comprende eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.