

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 013**

51 Int. Cl.:

C07D 498/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2016 PCT/EP2016/064389**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016 WO16207205**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2016 E 16731862 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3313853**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de derivados de la rapamicina**

30 Prioridad:

23.06.2015 EP 15173283

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

07.02.2020

73 Titular/es:

**SYNBIAS PHARMA AG (100.0%)
Pestalozzistrasse 2
8200 Schaffhausen, CH**

72 Inventor/es:

**ZABUDKIN, OLEKSANDR;
SCHICKANEDER, CHRISTIAN;
MATVIENKO, IAROSLAV y
SYPCHENKO, VOLODYMYR**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 741 013 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

Procedimiento para la síntesis de derivados de la rapamicina

5 **Campo de la invención**

La presente invención está dirigida a un procedimiento para la producción de derivados de la rapamicina, y en particular de everólimus, con alto rendimiento y sin formación significativa de subproductos no deseados.

10 **Antecedentes de la invención**

El everólimus (40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina) (**FIG. 1**) es un derivado sintético de sirólimus (rapamicina) que se aisló originalmente de *Streptomyces hydropiscus*. El everólimus pertenece a la clase de los inhibidores de mTOR (es decir, diana de la rapamicina para mamíferos) y se usa principalmente como un inmunosupresor para evitar el rechazo de los trasplantes de órganos y para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer gástrico, cáncer renal y linfomas.

Los procedimientos conocidos para la síntesis del everólimus se basan en la alquilación del grupo hidroxilo C40 de la rapamicina con 2-hidroxiethyl fluoroalquilsulfonato **1** y la posterior eliminación del grupo protector del compuesto resultante **2** para obtener everólimus (**FIG. 2**). El reactivo de alquilación más comúnmente utilizado en este esquema de reacción es el trifluorometanosulfonato de 2-((*t*-butildimetilsilil)oxi)etilo (**1a** en la **FIG. 3**). El compuesto **1a** se obtiene normalmente por medio de un esquema de síntesis de dos etapas bastante complejo comenzando a partir de etilenglicol (**FIG. 3**). Debido a su alta inestabilidad, se debe usar inmediatamente después de la preparación.

La actividad farmacológica del everólimus, así como un procedimiento para su fabricación, se describió inicialmente en el documento WO 94/09010 A1. Aquí, la síntesis se realiza haciendo reaccionar rapamicina con 4 equivalentes de trifluorometanosulfonato de 2-((*t*-butildimetilsilil)oxi)etilo en tolueno a 60 °C usando 2,6-lutidina como base para obtener 40-O-[2-((*t*-butildimetilsilil)oxi)etil]etil-rapamicina. El producto se purifica por cromatografía y se desprotege utilizando HCl 1 N en metanol. A continuación, el everólimus en bruto resultante se purifica de nuevo por cromatografía.

Sin embargo, el rendimiento total del producto final, como se describe en el documento WO 2012/103959 A1, es solo de aproximadamente un 17 %.

El uso de un grupo protector *t*-butildifenilsililo fue sugerido por Moenius y colaboradores (Moenius, T. *et al.* (2000) J. Labeled Cpd. Radiopharm. 43, 113-120 (2000)) con respecto a la síntesis del everólimus tritinado. El proceso emplea triflato de 2-((*t*-butildifenilsilil)oxi)etilo en una mezcla de tolueno-dimetoxietano a 50 °C usando *N,N*-diisopropiletilamina como base. Sin embargo, el rendimiento total de everólimus obtenido después de la desprotección posterior también fue muy bajo.

El documento WO 2012/066502 A1 divulga la síntesis de everólimus haciendo reaccionar rapamicina con un exceso de 4-8 equivalentes de triflato de 2-((*t*-butildimetilsilil)oxi)etilo, usando diclorometano, acetato de etilo o tolueno como disolvente y 2,6-lutidina como base, seguido de la desprotección del derivado de *t*-butildimetilsilil-everólimus obtenido. Se obtuvo un rendimiento total del producto final de aproximadamente un 45 % realizando la reacción en diclorometano y usando 8 equivalentes de alquilante.

El procedimiento divulgado en el documento WO 2012/103959 A1 se refiere a la alquilación de rapamicina con el triflato de 2-((*t*-hexildimetilsilil)oxi)etilo más estable. La reacción se lleva a cabo a 70 °C con 4 equivalentes de triflato de 2-((*t*-hexildimetilsilil)oxi)etilo en una mezcla de tolueno-dimetoxietano y usando *N,N*-diisopropiletilamina como base. La desprotección adicional del grupo sililo con HCl 1 N en metanol da como resultado la formación de everólimus en un rendimiento total ligeramente mejorado (aproximadamente un 52 %) en comparación con los procedimientos anteriores.

Sin embargo, el procedimiento del documento WO 2012/103959 A1 se ve obstaculizado por la complicada preparación del triflato de 2-((*t*-hexildimetilsilil)oxi)etilo de partida. Requiere la purificación del producto de la primera etapa de reacción, 2-((2,3-dimetilbut-2-il)dimetilsililoxi) etanol, por destilación fraccionada al vacío, realizando la segunda etapa de reacción a bajas temperaturas (-30 °C), y el requisito de una purificación adicional del triflato de 2-((*t*-hexildimetilsilil)oxi)etilo en bruto. Además, el procedimiento se debe realizar a alta temperatura (70 °C, consúltese anteriormente), lo que aumenta considerablemente la probabilidad de que se presenten reacciones secundarias indeseables y de impurezas en el producto en bruto. Por lo tanto, se requiere la purificación por cromatografía del derivado de everólimus protegido como etapa adicional antes de que el producto purificado se pueda someter a la etapa de desprotección.

El documento WO 2014/203185 A1 divulga el uso de aminas estéricamente impedidas como bases en la síntesis de everólimus que comprende hacer reaccionar rapamicina con un compuesto **1** (consúltese la **FIG. 2**) y la eliminación del grupo de protección para obtener el everólimus. El uso de aminas, tales como *N,N*-diisopropilpentano-3-amina,

diisopropilnonano-5-amina y *N,N*-diisobutil-2,4-dimetilpentan-3-amina, como base durante la alquilación de la rapamicina aumenta la estabilidad del alquilante **1**, lo que da como resultado un rendimiento mejorado del everólimus. Se obtuvo un rendimiento total del everólimus en bruto de aproximadamente un 67% cuando se realizó la reacción en tolueno a 40 °C y se usaron 2,5 equivalentes de triflato de 2-((*t*-butildifenilsilil)oxietilo y *N,N*-diisopropilpentano-3-amina como bases. Sin embargo, el material de partida 2-((*t*-butildifenilsilil)oxi)etanol que se va a emplear para la preparación del compuesto de triflato así como cualquiera de las aminas estéricamente impedidas mencionadas anteriormente no están disponibles comercialmente y son difíciles de preparar, lo que es una gran desventaja de este procedimiento.

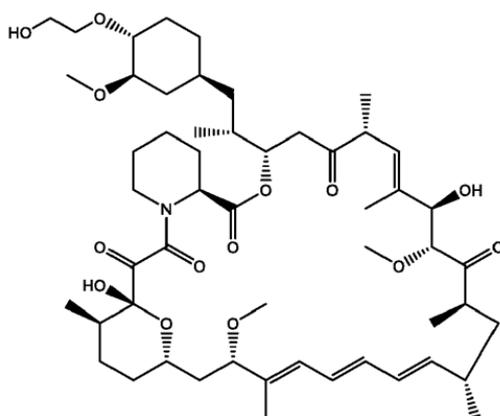
Por lo tanto, todavía hay una necesidad continua de procedimientos mejorados para la síntesis de everólimus que superen las limitaciones de las rutas de síntesis establecidas.

En particular, existe la necesidad de un procedimiento rentable y menos laborioso para la preparación del triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo, que mejore también, por tanto, el rendimiento total de la síntesis de everólimus, comenzando a partir de la rapamicina, al tiempo que se minimiza la formación de subproductos no deseados.

En consecuencia, es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado para la síntesis de everólimus.

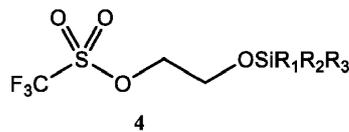
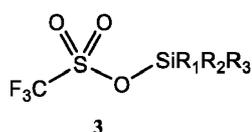
20 Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un derivado de rapamicina de fórmula (I), que comprende:



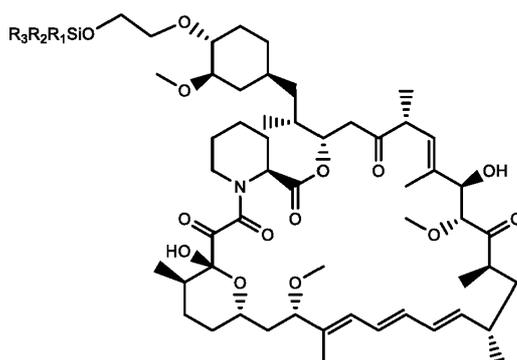
Fórmula (I)

(a) preparar un triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula **4** haciendo reaccionar óxido de etileno y un triflato de sililo trisustituido de fórmula **3**



en donde R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_{12} y arilo C_1 - C_{12} ;

(b) hacer reaccionar el triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula **4** obtenido en la etapa (a) con rapamicina en presencia de un exceso molar de base orgánica para obtener un derivado de rapamicina protegido de fórmula **5**; y



5

(c) desproteger el derivado de rapamicina protegido de fórmula 5 para obtener el derivado de rapamicina de fórmula (I),

5 en el que el triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula 4 obtenido en la etapa (a) se usa sin purificación adicional.

En particular, el derivado de rapamicina de fórmula (I) es everólimus.

10 En modos de realización particulares, R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_6 y arilo C_6 - C_{12} . En modos de realización preferentes, R_1 , R_2 y R_3 son cada uno isopropilo; o R_1 y R_2 son cada uno metilo y R_3 es *t*-butilo; o R_1 y R_2 son cada uno fenilo y R_3 es *t*-butilo; o R_1 y R_2 son cada uno metilo y R_3 es *t*-hexilo.

15 En otros modos de realización preferentes, la etapa del procedimiento (a) se realiza a una temperatura de reacción de 15 °C-45 °C en un disolvente orgánico. De forma particularmente preferente, el disolvente orgánico es tolueno.

20 En otros modos de realización particulares, el óxido de etileno se usa en una cantidad de 1,1-1,2 equivalentes molares de la cantidad de triflato de sililo trisustituido de fórmula 3.

25 En otros modos de realización preferentes, la etapa del procedimiento (b) se realiza a una temperatura de reacción de 40 °C-55 °C en un disolvente orgánico. De forma particularmente preferente, el disolvente orgánico es una mezcla de un 85-95 % (v/v) de tolueno y un 5-15 % (v/v) de dimetoxietano.

En otros modos de realización particulares, el triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula 4 se usa en una cantidad de 4-12 equivalentes molares de la cantidad de rapamicina.

30 En modos de realización particularmente preferentes, la etapa del procedimiento (b) se realiza con un exceso molar de *N,N*-diisopropiletilamina como base orgánica.

Aún en otros modos de realización particulares, el derivado de rapamicina protegido de fórmula 5 obtenido en la etapa (b) se usa sin purificación adicional.

35 En otros modos de realización preferentes, la desprotección se realiza haciendo reaccionar el derivado de rapamicina protegido de fórmula 5 con un agente seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido acético, fluoruro de tetra-*n*-butilamonio e hidrófluoruro de piridina.

40 En otros modos de realización particulares, el procedimiento comprende además purificar el derivado de rapamicina de fórmula (I) obtenido en la etapa (c).

Breve descripción de los dibujos

45 La FIGURA 1 ilustra la estructura química de 40-*O*-(2-hidroxi)etil-rapamicina (es decir, everólimus).

La FIGURA 2 ilustra un esquema de síntesis representativo para la producción de everólimus que se establece en la técnica.

50 La FIGURA 3 ilustra un esquema de síntesis representativo para la preparación de triflato de 2-((*t*-butildimetilsilil)oxi)etilo, que se establece en la técnica.

La **FIGURA 4** ilustra un esquema de síntesis para la producción de everólimus de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la invención

5

La presente invención se basa en el hallazgo inesperado de que al hacer reaccionar óxido de etileno con trifluorometanosulfonato de *t*-butildimetilsililo en un disolvente orgánico se obtiene un triflato de 2-(*t*-butildimetilsilil)oxietilo altamente puro que se puede hacer reaccionar directamente con rapamicina en presencia de un exceso molar de base orgánica para producir un derivado de rapamicina protegido por sililo (es decir, everólimus protegido por sililo) con alto rendimiento y con una parte baja de subproductos no deseados. El grupo protector de sililo se puede eliminar en condiciones ácidas suaves para obtener un derivado de rapamicina puro (es decir, everólimus), lo que proporciona, por tanto, un esquema de síntesis general más rentable y menos laborioso, y simultáneamente también da como resultado mejores rendimientos del producto final.

10

15

La presente invención se describirá a continuación con respecto a modos de realización particulares y con referencia a determinados dibujos, pero la invención debe entenderse como no limitada a los mismos, sino solo por las reivindicaciones adjuntas. Los dibujos descritos son solo esquemáticos y representativos y deben considerarse no limitantes.

20

Cuando se usa el término "que comprende" en la presente descripción y en las reivindicaciones, no excluye otros elementos o etapas. Para los propósitos de la presente invención, el término "que consiste en" se considera que es un modo de realización preferente del término "que comprende". Si a continuación en el presente documento se define un grupo para comprender al menos un determinado número de modos de realización, también se debe entender que este divulga un grupo que preferentemente consiste solo en estos modos de realización.

25

Cuando se usa un artículo indefinido o definido cuando se hace referencia a un sustantivo singular, por ejemplo, "un", "una" o "el/la", este incluye un plural de ese sustantivo a menos que se indique específicamente de otro modo.

30

En caso de que se indiquen valores numéricos en el contexto de la presente invención, el experto en la técnica entenderá que el efecto técnico del rasgo característico en cuestión se garantiza dentro de un intervalo de exactitud, que típicamente engloba una desviación del valor numérico dado de un $\pm 10\%$, y preferentemente de un $\pm 5\%$.

35

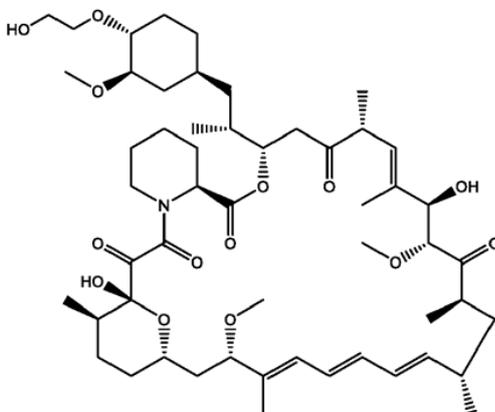
Además, los términos primero, segundo, tercero, (a), (b), (c) y similares en la descripción y en las reivindicaciones, se usan para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico. Debe entenderse que los términos usados de esta manera son intercambiables en circunstancias apropiadas y que los modos de realización de la invención descritos en el presente documento pueden funcionar en otras secuencias distintas de las descritas o ilustradas en el presente documento.

40

Más adelante se darán otras definiciones de términos en el contexto de los cuales se usan los términos. Los siguientes términos o definiciones se proporcionan únicamente para ayudar en la comprensión de la invención. No se debe interpretar que estas definiciones tienen un alcance menor al que entiende un experto en la técnica.

45

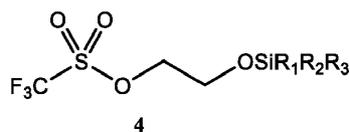
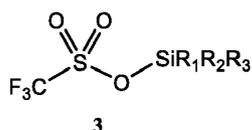
En un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un derivado de rapamicina de fórmula (I), que comprende:



Fórmula (I)

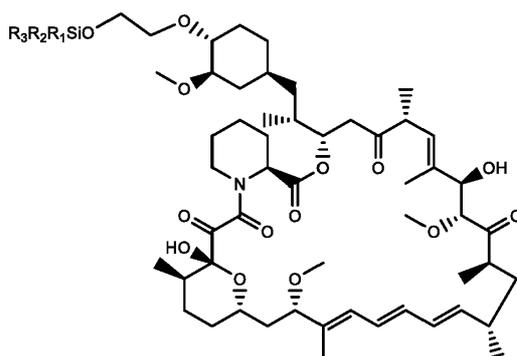
(a) preparar un triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula 4 haciendo reaccionar óxido de etileno y un triflato de sililo trisustituido de fórmula 3

50



En la que R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_{12} y arilo C_1 - C_{12} ;

5 (b) hacer reaccionar el triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula 4 obtenido en la etapa (a) con rapamicina en presencia de un exceso molar de base orgánica para obtener un derivado de rapamicina protegido de fórmula 5; y



10 (c) desproteger el derivado de rapamicina protegido de fórmula 5 para obtener el derivado de rapamicina de fórmula (I),

15 en la que el triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula 4 obtenido en la etapa (a) se usa sin purificación adicional.

En particular, el derivado de rapamicina de fórmula (I) que se produce con el procedimiento de la presente invención es everólimus. Análogamente, en este contexto, el derivado de rapamicina protegido de fórmula 5 es everólimus protegido.

El procedimiento de acuerdo con la presente invención se ilustra esquemáticamente en la **FIG. 4**.

25 La reacción entre el óxido de etileno y el triflato de sililo trisustituido de fórmula 3 (es decir, la etapa del procedimiento (a)) se puede realizar a una temperatura de reacción en el intervalo entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $70\text{ }^\circ\text{C}$. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura en el intervalo entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $60\text{ }^\circ\text{C}$ o en el intervalo entre $10\text{ }^\circ\text{C}$ y $50\text{ }^\circ\text{C}$. En modos de realización preferentes, la reacción se realiza a una temperatura en el intervalo entre $15\text{ }^\circ\text{C}$ y $45\text{ }^\circ\text{C}$ o en el intervalo entre $20\text{ }^\circ\text{C}$ y $40\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se puede realizar a una temperatura de $15\text{ }^\circ\text{C}$, $20\text{ }^\circ\text{C}$, $25\text{ }^\circ\text{C}$, $30\text{ }^\circ\text{C}$, $35\text{ }^\circ\text{C}$, $40\text{ }^\circ\text{C}$ y $45\text{ }^\circ\text{C}$.

30 La reacción se puede realizar en un disolvente orgánico, y en particular en un disolvente orgánico inerte, es decir, un disolvente que no reacciona con los reactantes. En modos de realización específicos, el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en tolueno, acetonitrilo, diclorometano, heptano, pentano, hexano, benceno, xileno y mezclas de los mismos. En consecuencia, el disolvente orgánico empleado en el presente documento también puede representar una mezcla de dos o más disolventes individuales, tales como tolueno y diclorometano. De forma particularmente preferente, el disolvente orgánico empleado es tolueno.

35 Típicamente, el óxido de etileno se puede usar en esta reacción en una cantidad que varía entre 1,0 y 1,6 equivalentes molares de la cantidad de triflato de sililo trisustituido de fórmula 3 empleado. Preferentemente, el óxido de etileno se usa en una cantidad de 1,0-1,3 equivalentes molares o en una cantidad de 1,1-1,2 equivalentes de la cantidad de triflato de sililo trisustituido de fórmula 3 empleado.

40 Los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 del triflato de sililo trisustituido de fórmula 3 pueden representar independientemente cualquier grupo alquilo C_1 - C_{12} o grupo arilo C_1 - C_{12} , incluyendo, por tanto, sustituyentes lineales, ramificados o cíclicos con uno a doce átomos de carbono. Los términos "alquilo" y "arilo" se usan en el presente documento de acuerdo con su significado estándar en la técnica. Por ejemplo, los grupos alquilo lineales de acuerdo con la presente invención incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Los grupos alquilo ramificados incluyen, entre otros, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo (*t*-butilo), *iso*-propilo, *t*-propilo, *iso*-hexilo, *t*-hexilo, etc. Los grupos arilo ejemplares incluyen fenilo y naftilo. Los sustituyentes también pueden incluir heteroátomos o pueden estar sustituidos, por ejemplo, con un grupo hidroxilo o amina.

En modos de realización particulares, R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₂. En un modo de realización preferente, R₁, R₂ y R₃ son cada uno isopropilo. En otro modo de realización preferente, R₁ y R₂ son cada uno metilo, y R₃ es *t*-butilo. Aún en otro modo de realización preferente, R₁ y R₂ son cada uno fenilo, y R₃ es *t*-butilo. Aún en otro modo de realización preferente, R₁ y R₂ son cada uno metilo, y R₃ es *t*-hexilo.

Contrariamente a los procedimientos establecidos que comienzan a partir del etilenglicol, el procedimiento para la preparación del triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula **4** de acuerdo con la presente invención representa un procedimiento de una etapa que da como resultado un alto rendimiento y una alta pureza del producto que, a su vez, no requiere ninguna purificación adicional antes de someterlo a etapas de reacción posteriores. Además, no se requiere equipo especial para realizar un enfriamiento o destilación extensos, lo que hace, por tanto, que el procedimiento de la presente invención sea fácilmente aplicable para la fabricación a escala industrial.

La síntesis de everólimus protegido (es decir, las etapas del procedimiento (a) y (b)) se puede realizar como un procedimiento "en un solo recipiente" añadiendo rapamicina en presencia de un exceso molar de base orgánica al óxido de etileno y un triflato de sililo trisustituido de fórmula **3** y calentando la mezcla de reacción resultante. En dicho entorno, el triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula **4** es un producto de reacción intermedio que se usa directamente para la condensación con rapamicina.

La etapa del procedimiento (b) se puede realizar a una temperatura de reacción en el intervalo entre 20 °C y 70 °C. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura en el intervalo entre 30 °C y 60 °C. En modos de realización preferentes, la reacción se realiza a una temperatura en el intervalo entre 40 °C y 55 °C, y de forma particularmente preferente en el intervalo entre 48 °C y 50 °C. La reacción se puede realizar a una temperatura de 40 °C, 42 °C, 44 °C, 46 °C, 48 °C, 50 °C, 52 °C y 55 °C.

La reacción se puede realizar en un disolvente orgánico, y en particular en un disolvente orgánico aprótico, es decir, un disolvente que no puede donar hidrógeno. En modos de realización específicos, el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en tolueno, acetonitrilo, diclorometano, heptano, pentano, hexano, benceno, xileno, dimetoxihexano y mezclas de los mismos. En consecuencia, el disolvente orgánico empleado en el presente documento también puede representar una mezcla de dos o más disolventes individuales, tales como tolueno y dimetoxietano. De forma particularmente preferente, el disolvente orgánico empleado es una mezcla de un 85-95 % (v/v) de tolueno y un 5-15 % (v/v) de dimetoxietano.

Típicamente, el triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula **4** se puede usar en esta reacción en una cantidad que varía de 1 a 30 equivalentes molares o 2 a 20 equivalentes molares de la cantidad de rapamicina empleada. Preferentemente, el triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula **4** se usa en una cantidad de 4 a 12 equivalentes molares o de 5 a 8 equivalentes molares de la cantidad de rapamicina, siendo particularmente preferentes 6 equivalentes molares.

La etapa del procedimiento (b) se realiza con un exceso molar de base orgánica para neutralizar el ácido triflico formado durante la reacción. De forma simultánea, se ha descubierto que la adición de una base orgánica reduce las reacciones secundarias no deseadas y, por tanto, ayuda a obtener un producto con una pureza mejorada y simplifica el esquema de síntesis general. Los ejemplos de bases orgánicas adecuadas incluyen, entre otros, *N,N*-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, 2,6-di-*terc*-butilpiridina y mezclas de los mismos. De forma particularmente preferente, la base orgánica es *N,N*-diisopropiletilamina.

En otros modos de realización particulares, el everólimus protegido de fórmula **5** obtenido en la etapa (b) se usa sin purificación adicional.

La etapa de desprotección (es decir, la etapa del procedimiento (c)) se puede realizar usando condiciones de reacción apropiadas, en particular condiciones ácidas suaves, conocidas en la técnica para eliminar el grupo de protección de sililo del everólimus protegido de fórmula **5**.

En modos de realización preferentes, la desprotección se realiza haciendo reaccionar el everólimus protegido de fórmula **5** con un agente seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido acético, fluoruro de tetra-*n*-butilamonio e hidrófluoruro de piridina.

En otros modos de realización particulares, el procedimiento comprende además purificar el everólimus obtenido en la etapa (c), por ejemplo mediante cromatografía de afinidad y/o mediante cristalización posterior. Diversos procedimientos de purificación de este tipo están bien establecidos en la técnica.

La invención se describe con más detalle en las figuras y los siguientes ejemplos, que tienen el único propósito de ilustrar modos de realización específicos de la presente invención, y no se deben interpretar como limitantes de ningún modo de la materia objeto reivindicada.

EjemplosEjemplo 1: Síntesis de 40-O-[2-(*t*-butildimetilsilil)oxi]etil-rapamicina

5 Una mezcla de 7,9 ml de solución de óxido de etileno 1 M en tolueno y 1,01 g de *N,N*-diisopropiletilamina se le
añadió con agitación a 1,72 g de trifluorometanosulfonato de *t*-butildimetilsililo. La mezcla resultante se agitó durante
otros 40 min a 20 °C. A continuación, se añadieron 0,66 ml de 1,2-dimetoxietano y 1,82 g de
trifluorometanosulfonato de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla resultante se agitó a 20 °C hasta disolución
completa, antes de que se le añadiera 1,0 g de rapamicina. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante
10 min, se calentó a 48 °C-50 °C y se agitó a esta temperatura durante 18 h. Posteriormente, la mezcla de reacción
se enfrió a 20 °C, y se añadieron 0,2 ml de piridina y 16 ml de heptano. La mezcla resultante se agitó durante
10 minutos. El precipitado formado se obtuvo por filtración y se lavó con una mezcla de 4,0 ml de tolueno y 9,4 ml de
heptano. A continuación, se le añadió al filtrado 1 ml de solución al 0,2 % de 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol en heptano y
la solución de 40-O-[2-(*t*-butildimetilsilil)oxi]etil-rapamicina en bruto resultante se sometió a la etapa de
desprotección. El análisis por HPLC de la solución de 40-O-[2-(*t*-butildimetilsilil)oxi]etil-rapamicina obtenida mostró
un rendimiento total de un 76 % (895 mg).

Ejemplo 2: Síntesis de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (es decir, everólimus)

20 La solución de 40-O-[2-(*t*-butildimetilsilil)oxi]etil-rapamicina en bruto del ejemplo 1 se evaporó a sequedad a presión
reducida a 25 °C-30 °C. Posteriormente, se añadieron 66 ml de heptano al residuo, y la mezcla resultante se
evaporó hasta un volumen de 40 ml. A continuación, se añadieron 48 ml de una mezcla (80:20) (v/v) de
acetronitrilo/agua (pH = 1,7, ajustado con ácido ortofosfórico al 75 %), y el pH de la mezcla resultante se ajustó a 1,8
con solución de HCl 1 N. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y se separó la capa
inferior que contenía everólimus. El rendimiento total de everólimus según lo determinado por HPLC usando un
patrón externo fue de un 68 % (711 mg).

Ejemplo 3: Síntesis de 40-O-[2-(triisopropilsilil)oxi]etil-rapamicina

30 Una mezcla de 7,9 ml de solución de óxido de etileno 1 M en tolueno y 1,01 g de *N,N*-diisopropiletilamina se le
añadió con agitación a 1,99 g de trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo. La mezcla resultante se agitó durante 1
hora más a 40 °C. A continuación, se añadieron 0,66 ml de 1,2-dimetoxietano y 1,82 g de trifluorometanosulfonato
de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla resultante se agitó a 20 °C hasta disolución completa, antes de que se le
añadiera 1,0 g de rapamicina. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, se calentó a 48 °C-
50 °C y se agitó a esta temperatura durante 18 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, y se
añadieron 0,2 ml de piridina y 16 ml de heptano. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. El precipitado
formado se obtuvo por filtración y se lavó con una mezcla de 4,0 ml de tolueno y 9,4 ml de heptano. A continuación,
se le añadió al filtrado 1 ml de solución al 0,2 % de 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol en heptano y la solución de 40-O-[2-
(triisopropilsilil)oxi]etil-rapamicina en bruto resultante se sometió a desprotección. El análisis por HPLC de la solución
de 40-O-[2-(triisopropilsilil)oxi]etil-rapamicina obtenida mostró un rendimiento total de un 71 % (864 mg).

Ejemplo 4: Síntesis de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (es decir, everólimus)

45 La solución de 40-O-[2-(triisopropilsilil)oxi]etil-rapamicina en bruto del ejemplo 3 se evaporó a sequedad a presión
reducida a 25 °C-30 °C. Posteriormente, se añadieron 66 ml de heptano al residuo, y la mezcla resultante se
evaporó hasta un volumen de 40 ml. A continuación, se añadieron 48 ml de una mezcla (80:20) (v/v) de
acetronitrilo/agua (pH = 1,7, ajustado con ácido ortofosfórico al 75 %), y el pH de la mezcla resultante se ajustó a 1,8
con solución de HCl 1 N. La mezcla resultante se agitó 1 día a temperatura ambiente, y se separó la capa inferior
que contenía everólimus. El rendimiento total de everólimus según lo determinado por HPLC usando un patrón
externo fue de un 64 % (668 mg).

Ejemplo 5: Síntesis de 40-O-[2-(*t*-butildifenilsilil)oxi]etil-rapamicina

55 Una mezcla de 7,9 ml de solución de óxido de etileno 1 M en tolueno y 1,01 g de *N,N*-diisopropiletilamina se le
añadió con agitación a 2,53 g de trifluorometanosulfonato de *t*-butildifenilsililo. La mezcla resultante se agitó durante
1 hora más a 40 °C. A continuación, se añadieron 0,66 ml de 1,2-dimetoxietano y 1,82 g de trifluorometanosulfonato
de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla resultante se agitó a 20 °C hasta disolución completa, antes de que se le
añadiera 1,0 g de rapamicina. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, se calentó a 48 °C-
50 °C y se agitó a esta temperatura durante 18 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, y se
añadieron 0,2 ml de piridina y 16 ml de heptano. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. El precipitado
formado se obtuvo por filtración y se lavó con una mezcla de 8,0 ml de tolueno y 8,0 ml de heptano. A continuación,
se le añadió al filtrado 1 ml de solución al 0,2 % de 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol en heptano y la solución de 40-O-[2-
(*t*-butildifenilsilil)oxi]etil-rapamicina en bruto resultante se sometió a la etapa de desprotección. El análisis por HPLC de
la solución de 40-O-[2-(*t*-butildifenilsilil)oxi]etil-rapamicina obtenida mostró un rendimiento total de un 71 % (932 mg).

65

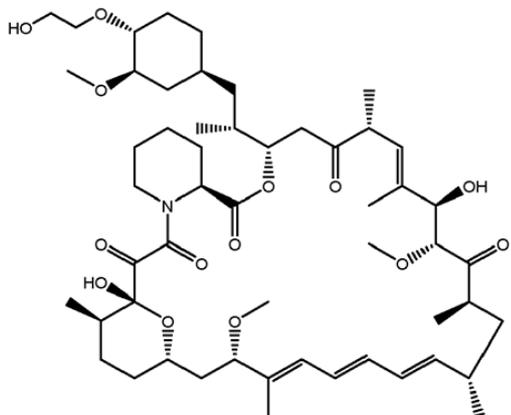
5 La presente invención descrita ilustrativamente en el presente documento se puede poner en práctica de manera adecuada en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no divulgados específicamente en el presente documento. Por tanto, por ejemplo, los términos "que comprende", "que incluye", "que contiene", etc. se leerán extensivamente y sin limitación. Además, los términos y expresiones empleados en el presente documento se han usado como términos de descripción y no de limitación, y no hay ninguna intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de los rasgos característicos mostrados y descritos o de partes de los mismos, pero se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Por tanto, se debe entender que, aunque la presente invención ha sido específicamente divulgada por modos de realización y rasgos característicos opcionales, las modificaciones y variaciones de las invenciones incorporadas en la misma pueden ser utilizadas por los expertos en la técnica, y que se considera que dichas modificaciones y variaciones están dentro del alcance de la presente invención.

10 La invención se ha descrito amplia y genéricamente en el presente documento. Cada una de las especies más estrechas y las agrupaciones subgenéricas que forman parte de la divulgación genérica también forman parte de la invención. Esto incluye la descripción genérica de la invención con una condición o limitación negativa que elimina cualquier materia objeto del género, independientemente de si el material extirpado se menciona específicamente en el presente documento.

15 Otros modos de realización están dentro de las siguientes reivindicaciones. Además, cuando se describen rasgos característicos o aspectos de la invención en términos de grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe de este modo en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush. El alcance de la presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

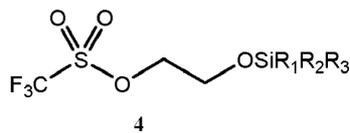
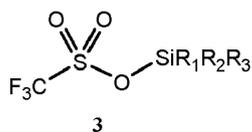
1. Procedimiento para la producción de un derivado de rapamicina de fórmula (I), que comprende:



Fórmula (I)

5

(a) preparar un triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula 4 haciendo reaccionar óxido de etileno y un triflato de sililo trisustituido de fórmula 3

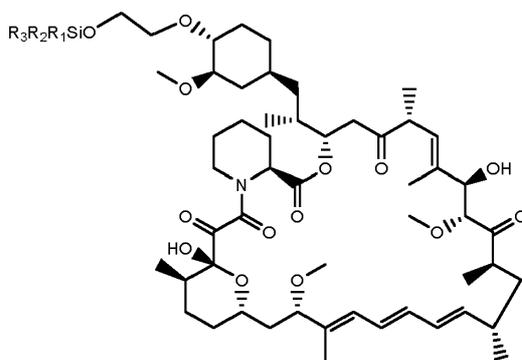


10

en donde R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂;

15

(b) hacer reaccionar el triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula 4 obtenido en la etapa (a) con rapamicina en presencia de un exceso molar de base orgánica para obtener un derivado de rapamicina protegido de fórmula 5; y



5

20

(c) desproteger el derivado de rapamicina protegido de fórmula 5 para obtener el derivado de rapamicina de fórmula (I),

25

en el que el triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula 4 obtenido en la etapa (a) se usa sin purificación adicional.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₂.

30

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que R₁, R₂ y R₃ son cada uno isopropilo; o R₁ y R₂ son cada uno metilo y R₃ es *t*-butilo; o R₁ y R₂ son cada uno fenilo y R₃ es *t*-hexilo.

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la etapa (a) se realiza a una temperatura de reacción de 15 °C-45 °C en un disolvente orgánico.
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el disolvente orgánico es tolueno.
- 5 6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el óxido de etileno se usa en una cantidad de 1,1-1,2 equivalentes molares de la cantidad de triflato de sililo trisustituido de fórmula 3.
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la etapa (b) se realiza a una temperatura de reacción de 40 °C-55 °C en un disolvente orgánico.
- 10 8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el disolvente orgánico es una mezcla de un 85-95 % (v/v) de tolueno y un 5-15 % (v/v) de dimetoxietano.
9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el triflato de 2-(silil trisustituido)oxietilo de fórmula 4 se usa en una cantidad de 4-12 equivalentes molares de la cantidad de rapamicina.
- 15 10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la base orgánica en la etapa (b) es *N,N*-diisopropiletilamina.
- 20 11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el derivado de rapamicina protegido de fórmula 5 obtenido en la etapa (b) se usa sin purificación adicional.
12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la desprotección se realiza haciendo reaccionar el derivado de rapamicina protegido de fórmula 5 con un agente seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido acético, fluoruro de tetra-*n*-butilamonio e hidrófluoruro de piridina.
- 25 13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende además purificar el derivado de rapamicina de fórmula (I) obtenido en la etapa (c).

FIGURA 1

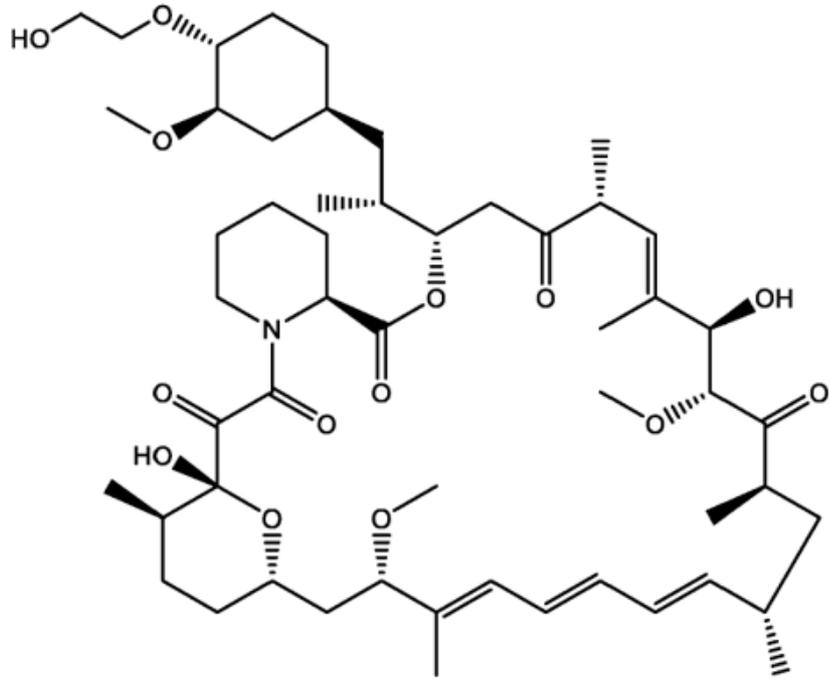


FIGURA 2

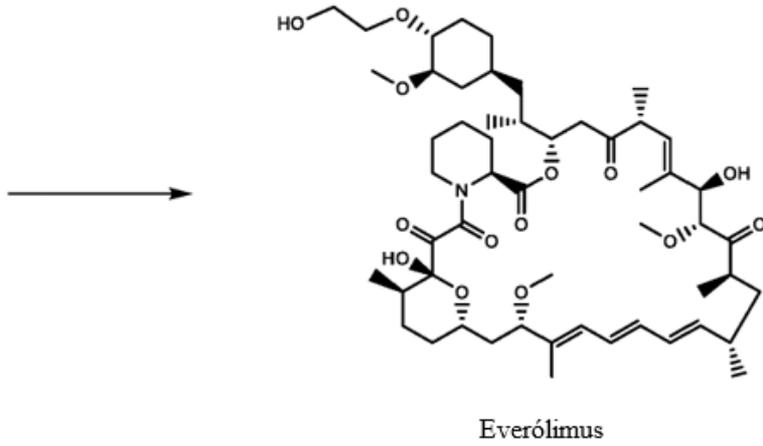
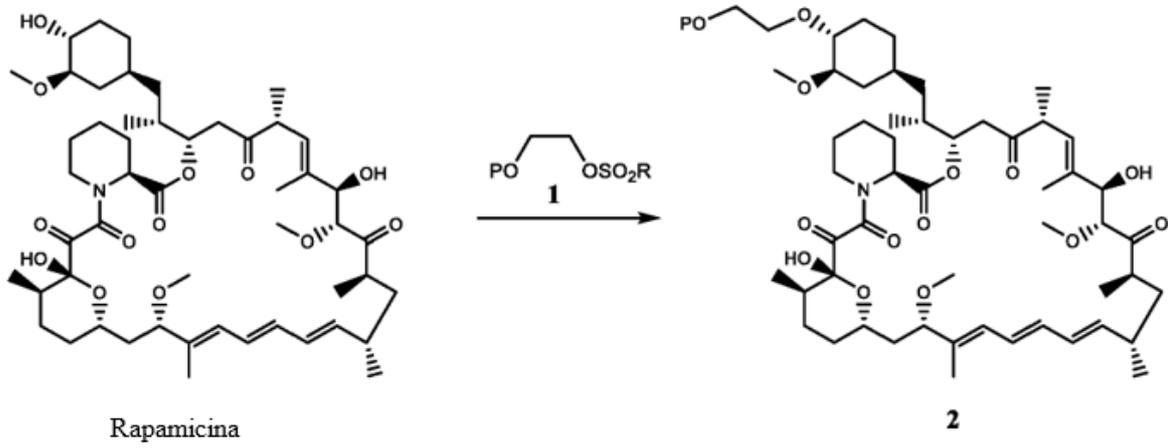


FIGURA 3

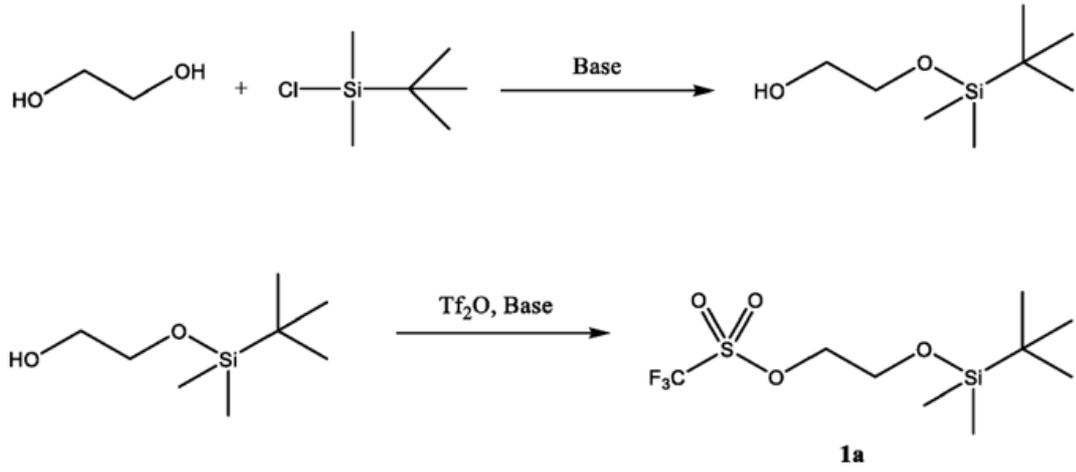


FIGURA 4

