



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 753 529

61 Int. Cl.:

C07D 498/18 (2006.01) C07F 7/18 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: 17.11.2011 PCT/IB2011/055156

(87) Fecha y número de publicación internacional: 24.05.2012 WO12066502

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 17.11.2011 E 11841039 (8)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 07.08.2019 EP 2640730

(54) Título: Procesos para la preparación de everolimús y productos intermedios del mismo

(30) Prioridad:

19.11.2010 IN CH34852010

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 13.04.2020

(73) Titular/es:

BIOCON LIMITED (100.0%) 20th KM Hosur Road, Electronic City, P.O. Bangalore 560 100, Karnataka, IN

(72) Inventor/es:

VENKATA, SRINIVAS PULLELA,; EKAMBARAM, GANESH; KOTHAKONDA, KIRAN KUMAR y PRASAD, ANEGONDI SREENIVASA

(74) Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

DESCRIPCIÓN

Procesos para la preparación de everolimús y productos intermedios del mismo

CAMPO TÉCNICO

5

10

15

20

35

[0001] La presente divulgación describe procesos de everolimús y productos intermedios: haciendo reaccionar sirolimús (rapamicina) bajo condiciones libres de solvente con una cadena lateral apropiada que implica adiciones por partes, una conversión en un solo recipiente y la síntesis mediada por resina.

ANTECEDENTES Y ESTADO DE LA TÉCNICA DE LA DIVULGACIÓN

[0002] El everolimús (RAD-001) (figura 1) es un fármaco semisintético inmunosupresor, comercializado por Novartis bajo los nombres comerciales de Zortress® (EE.UU.) y Certican® (Europa y otros países) como medicamento para trasplantes y como Afinitor® en oncología. El everolimús es un derivado de sirolimús (rapamicina), funciona de forma similar al sirolimús como un inhibidor de mTOR (diana en mamíferos de la rapamicina). Se usa principalmente como un inmunosupresor para evitar el rechazo en el trasplante de órganos. El everolimús también se usa en *stents* coronarios farmacoactivos como un inmunosupresor para evitar la reestenosis. Estructuralmente, el everolimús es 40-O-(2-hidroxi)etil rapamicina. La FDA aprobó el everolimús en marzo de 2009 para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado y, para la profilaxis del rechazo de órganos, en abril de 2010.

[0003] La estructura y la síntesis del everolimús [40-*O*-(2-hidroxi)etil rapamicina] y su uso como un inmunosupresor se describieron primero en US 5,665,772 junto con otros derivados novedosos de la rapamicina. Para la síntesis, en primer lugar se hacen reaccionar la rapamicina y el triflato de 2-(t-butildimetilsilil)oxietilo en presencia de 2,6-lutidina en tolueno a alrededor de 60 °C para obtener la correspondiente 40-*O*-2-(*t*-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina, que se convierte luego en everolimús [40-*O*-(2-hidroxi)etil rapamicina]. Sin embargo, la conversión resultó en un rendimiento total muy pobre.

[0004] La US 7,297,703 B2 divulga el uso de un antioxidante tal como el 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol para mejorar la estabilidad de los macrólidos de polieno. La US 7,297,703 B2 divulga también un polimorfo cristalino sustancialmente puro del everolimús que tiene un p.f. de 146,5 °C. Para eso se convierte everolimús amorfo en la forma cristalina usando como solventes acetato de etilo y heptano. También se menciona que la forma cristalina es una forma no solvatada.

25 [0005] La solicitud de patente internacional WO 03/090684 A2 divulga una composición polimérica que comprende un sustrato polimérico que contiene un derivado de rapamicina sustituida con 40-O-bidroxialquilo, además de la síntesis de tal compuesto. La solicitud de patente internacional WO 94/09010 A1 se refiere a derivados de rapamicina 40-O-alquilados, y divulga su síntesis.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS ADJUNTAS

30 [0006] Con el fin de que la divulgación se pueda entender fácilmente y poner en efecto práctico, se hará referencia ahora a formas de realización ejemplares como se ilustra con referencia a las figuras adjuntas. Las figuras junto con una descripción detallada a continuación, forman parte de la especificación, y sirven para ilustrar adicionalmente las formas de realización y explicar varios principios y ventajas, conforme a la presente divulgación donde:

La figura 1 muestra el everolimús, un fármaco semisintético inmunosupresor (estado de la técnica).

La figura 2 muestra procesos de preparación de everolimús y productos intermedios.

La **figura 3** muestra la preparación del producto intermedio de everolimús 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3).

DECLARACIÓN DE LA DIVULGACIÓN

[0007] La presente invención se define por el proceso para obtener everolimús según la reivindicación 1.

[0008] Se describe además un proceso para obtener everolimús, donde dicho proceso comprende las acciones de a) añadir triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) a sirolimús para obtener 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) cruda y b) tratar y purificar la 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) cruda para obtener everolimús; un proceso para obtener everolimús, donde dicho proceso comprende las acciones de a) añadir sirolimús a triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)-oxietilo (2) para obtener 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) cruda y b) tratar y purificar la 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) cruda para obtener everolimús; un proceso para obtener everolimús, donde dicho proceso comprende las acciones de a) obtener una mezcla que comprende sirolimús, 2-(t-butildimetilsilil) etilenglicol (1), base y solvente orgánico, en cualquier orden de los mismos, b) añadir triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) a la mezcla para obtener 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) cruda y c) tratar y purificar la 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) cruda para obtener everolimús; y un proceso para obtener everolimús, donde dicho proceso comprende las acciones de a) obtener una mezcla que comprende triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2); 2-(t-butildimetilsilil) etilenglicol (1), base y solvente orgánico, en cualquier orden de los mismos, b) añadir sirolimús a la mezcla para obtener 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) cruda y c) tratar y purificar la 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) cruda y c) tratar y purificar la 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) cruda y c) tratar y purificar la 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) cruda para obtener everolimús.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

10

15

20

45

[0009] La presente divulgación se refiere a un proceso para obtener everolimús, donde dicho proceso comprende las acciones de:

- a) añadir anhídrido tríflico a una mezcla de sirolimús, 2-(t-butildimetilsilii)etilenglicol (1) y una base en un solvente orgánico, para obtener 40-O-[2-(t-butildimetilsilii)oxi]etil rapamicina (3) cruda en una conversión en un solo recipiente; y
- b) tratar y purificar la 40-O-[2-t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) cruda para obtener everolimús, donde el tratamiento se realiza usando metanol y una resina catiónica seleccionada del grupo que comprende SKI 10, UBK558 y T42H.
- [0010] En una forma de realización de la presente divulgación, donde el triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) se añade por completo o por partes, preferiblemente en aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 partes, más preferiblemente en aproximadamente 3,0 a aproximadamente 5,0 partes. En otra forma de realización de la presente divulgación, el sirolimús se añade por completo o por partes, opcionalmente en 1,0 a 10,0 partes, preferiblemente en 3,0 a 5,0 partes.
- [0011] En otra forma de realización de la presente divulgación, el triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) varía de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 35 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 2 equivalentes a aproximadamente 30 equivalentes, más preferiblemente de aproximadamente 4 equivalentes a aproximadamente 22 equivalentes; y el sirolimús varía de aproximadamente 0,1 equivalente a aproximadamente 1,0 equivalente.
 - [0012] En todavía otra forma de realización de la presente divulgación, el sirolimús está en forma de sólido o de solución.
- 35 [0013] En todavía otra forma de realización de la presente divulgación, el sirolimús sólido se añade en una cantidad que varía de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5 kg.
 - [0014] En todavía otra forma de realización de la presente divulgación, la solución de sirolimús se añade en una cantidad que varía de aproximadamente 25 ml a aproximadamente 5,0 l.
- [0015] En todavía otra forma de realización de la presente divulgación, dicho proceso se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 70 °C, preferiblemente de aproximadamente -70 °C a aproximadamente 55 °C, más preferiblemente de aproximadamente -45 °C a aproximadamente 45 °C.
 - [0016] En todavía otra forma de realización de la presente divulgación, dicho proceso se realiza en un período de tiempo que varía de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas, preferiblemente de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 12 horas, más preferiblemente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 8 horas

[0017] En todavía otra forma de realización de la presente divulgación, el tratamiento se realiza usando metanol y resina catiónica seleccionada del grupo que comprende SK110, UBK558 y T42H.

[0018] En todavía otra forma de realización de la presente divulgación, la purificación se realiza usando cromatografía o liofilización.

5 [0019] En todavía otra forma de realización de la presente divulgación, la base es una base orgánica seleccionada del grupo que comprende 2,6-lutidina, piridina, trietilamina, diisopropilamina y diisopropiletilamina en una cantidad que varía de aproximadamente 2,0 eq. a aproximadamente 5,0 eq.

10

30

40

45

- [0020] En todavía otra forma de realización de la presente divulgación, el solvente es un solvente orgánico seleccionado del grupo que comprende tolueno, etilacetato, diisopropiléter y un solvente halogenado seleccionado del grupo que comprende diclorometano y cloroformo, o cualquier combinación de los mismos.
- [0021] En todavía otra forma de realización de la presente divulgación, el everolimús tiene una pureza que varía de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 99,9%, preferiblemente de aproximadamente el 99,0% a aproximadamente el 99,5%, más preferiblemente de aproximadamente el 98% a aproximadamente el 99,2%.
- [0022] En todavía otra forma de realización de la presente divulgación, el everolimús tiene un rendimiento que varía de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 99%, preferiblemente de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 85% a aproximadamente el 95%.
 - [0023] La presente divulgación describe también procesos de preparación de everolimús: haciendo reaccionar sirolimús (rapamicina) bajo condiciones libres de solvente con una cadena lateral apropiada que implica adiciones por partes, una conversión en un solo recipiente y una síntesis final mediada por resina.
- [0024] Sorprendentemente, el tratamiento de triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) con sirolimús sólido bajo las condiciones libres de solvente produjeron la correspondiente 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) con un rendimiento razonablemente bueno. La modificación adicional de las condiciones de reacción, como la adición por partes del triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) al sirolimús sólido y/o viceversa produjo el producto correspondiente 3 con rendimientos y condiciones de las reacciones mejorados. La adición de la mezcla de triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) directamente al sirolimús sólido es similar a las técnicas de fase sólida y adición inversa, que son muy familiares en la química sintética (figura 2).
 - [0025] De manera más interesante, la adición directa de anhídrido tríflico a la mezcla de sirolimús, 2-(t-butildimetilsilil) etilenglicol (1), y una base tal como 2,6-lutidina en un solvente orgánico tal como el diclorometano bajo una condición de un solo recipiente produjo la correspondiente 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3). La desprotección final del t-butildimetilsililéter de 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) se consigue usando resina ácida para producir everolimús con una conversión excelente (>90%) en general. La presente divulgación describe los procesos de preparación de everolimús y los productos intermedios usando las técnicas más eficientes de adición inversa por partes, libre de solvente, en un solo recipiente, de fase sólida y mediadas por resina de la química de procesos.
- [0026] Según las formas de realización representadas de la presente divulgación, el producto intermedio de everolimús 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) se prepara siguiendo la figura 3.

[0027] En la figura 3, particularmente en la estructura I, X = grupo de salida, P = grupo protector. Más precisamente, X = sulfonato (triflato, mesilato, tosilato) o halógeno (cloro, bromo, yodo); P = grupo protector de sililo (TMS, TES, TIPS, TBDMS, TBDPS). Según las formas de realización representadas de la presente divulgación, el producto intermedio de everolimús 40-*O*-[2-(*t*-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) se prepara siguiendo (donde en X = *O*-trifato y P = *O*-TBDMS):

- i) adición completa/por partes del triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) a sólido/solución de sirolimús.
- ii) adición completa/por partes del triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) con una base tal como 2,6-lutidina, y un solvente orgánico tal como diclorometano a sólido/solución de sirolimús sólido.
- iii) adición completa/por partes del sólido/solución de sirolimús al triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2).
- iv) adición completa/por partes del sólido/solución de sirolimús al triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) con una base tal como 2,6-lutidina, y un solvente orgánico tal como diclorometano, etilacetato, tolueno, etc.

v) adición completa/por partes de anhídrido tríflico a la mezcla de sirolimús, 2-(t-butildimetilsilil) etilenglicol (1), y una base tal como 2,6-lutidina en un solvente orgánico tal como diclorometano bajo condición en un solvente.

[0028] La base con la mayor preferencia es 2,6-lutidina; una base más preferida es cualquier base orgánica tal como piridina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropilamina, etc.;

- 5 [0029] El solvente con la mayor preferencia es diclorometano; un solvente más preferido es cualquier solvente halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.; un solvente preferido es cualquier solvente orgánico, y una mezcla de los mismos.
- [0030] El rango de temperatura para el proceso es preferiblemente de -80 °C a 70 °C; más preferiblemente de -70 °C a 55 °C; más preferiblemente de -45 °C a 45 °C. Los equivalentes de triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) es preferiblemente de 1 a 35, más preferiblemente de 2 a 30, más preferiblemente de 4 a 22.
 - [0031] El tiempo de reacción es preferiblemente de 5 minutos a 24h, más preferiblemente de 15 minutos a 12h, más preferiblemente de 0.5h a 8h.
 - [0032] Según las formas de realización representadas de la presente divulgación, el evelorimús se sintetiza escindiendo el sililo protector de la estructura II de la figura 3, por ejemplo, 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) por una resina catiónica tal como SK110, UBK558, T42H o por un ácido de Lewis tal como BF₃. Et₂O, cloruro de zinc, etc.
 - [0033] Según las formas de realización representadas de la presente divulgación, el everolimús puro se aísla por HPLC y liofilización.
 - [0034] La presente divulgación se elabora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y figuras. Sin embargo, estos ejemplos no deben interpretarse para limitar el alcance de la divulgación.
- 20 Ejemplos (los ejemplos 1-13 y 15-16 son solo para referencia)

15

25

30

35

Ejemplo 1: [40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3)]

[0035] Al sirolimús sólido (25 g), se le añade solución recién preparada de triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) (4 eq.) en 2,6-lutidina (2 eq.), y diclorometano (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita hasta la finalización de la reacción, se extingue, y se separa la capa orgánica. La capa orgánica resultante se purifica para obtener la correspondiente 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) con un rendimiento del 35%.

Ejemplo 2: [40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3)]

[0036] A la mezcla de sirolimús (25 g) (1 eq.), 2-(t-butildimetilsilil) etilenglicol (5 eq.), 2,6-lutidina (2,2 eq.) en diclorometano (3 vol.) en una condición de un solo recipiente, se le añade anhídrido tríflico (5 eq.) y se agita. Después de la finalización de la reacción, el producto crudo se aísla mediante purificación cromatográfica como un jarabe con un rendimiento de más del 30%.

Ejemplo 3: [40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3)]

[0037] A la solución de 2-(-t-butildimetilsilil) oxietil triflato (2) (4 eq.) en 2,6-lutidina (2 eq.), y diclorometano (3 vol.), se le añade sirolimús sólido (25 g). La mezcla resultante se agita hasta la finalización de la reacción, se extingue, y se separa la capa orgánica. La capa orgánica resultante se purifica para obtener la correspondiente 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) con un rendimiento del 45%.

Ejemplo 4: [40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3)]

[0038] A la solución de triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) (4 eq.) en 2,6-lutidina (2 eq.), y acetato de etilo (3 vol.), se le añade sirolimús sólido (25 g). La mezcla resultante se agita a 45-50°C hasta la finalización de la reacción, se

extingue, y se separa la capa orgánica. La capa orgánica resultante se purifica para obtener la correspondiente 40-*O*-[2-(*t*-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) con un rendimiento del 35%.

Ejemplo 5: [40-O-[2-(t-butyldimethysilyl)oxy]ethyl rapamicina (3)]

[0039] A la solución de triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) (4 eq.) en 2,6-lutidina (2 eq.), y diclorometano (3 vol.), se le añade sirolimús sólido (25 g). La mezcla resultante se agita hasta la finalización de la reacción, se extingue, y se separa la capa orgánica. La capa orgánica resultante se purifica para obtener la correspondiente 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) con un rendimiento del 45%.

Ejemplo 6: [40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3)]

5

[0040] A la solución de triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) (4 eq.) en 2,6-lutidina (2 eq.), y tolueno (3 vol.), se le añade sirolimús sólido (25 g). La mezcla resultante se agita hasta la finalización de la reacción, se extingue, y se separa la capa orgánica. La capa orgánica resultante se purifica para obtener la correspondiente 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) con un rendimiento del 30%.

Ejemplo 7: [40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3)]

[0041] A la solución de triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) (4 eq.) en 2,6-lutidina (2 eq.), y diclorometano (3 vol.), se le añade sirolimús sólido (25 g). La mezcla resultante se agita hasta la finalización de la reacción, se extingue, y se separa la capa orgánica. La capa orgánica resultante se purifica para obtener la correspondiente 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) con un rendimiento del 45%.

Ejemplo 8: [40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3)]

[0042] A la solución de triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) (8 eq.) en 2,6-lutidina (3,0 eq.), y diclorometano (3 vol.), se le añade sirolimús sólido (25 g). La mezcla resultante se agita hasta la finalización de la reacción, se extingue, y se separa la capa orgánica. La capa orgánica resultante se purifica para obtener la correspondiente 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) con un rendimiento del 40 %.

Ejemplo 9: [40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3)]

[0043] A la solución de triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) (8 eq.) en 2,6-lutidina (3,0 eq.), y diclorometano (3 vol.), se añade en tres partes a sirolimús sólido (25 g). La mezcla resultante se agita hasta la finalización de la reacción, se extingue, y se separa la capa orgánica. La capa orgánica resultante se purifica para obtener la correspondiente 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) con un rendimiento del 50 %.

Ejemplo 10: [40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3)]

[0044] A una solución de sirolimús (25 g) en diclorometano (25 ml), se le añade una solución recién preparada de triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) (4 eq.) en 2,6-lutidina (3,0 eq.), y diclorometano (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita a temperatura de reflujo hasta la finalización de la reacción, se extingue, y se separa la capa orgánica. La capa orgánica resultante se purifica para obtener la correspondiente 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) con un rendimiento del 25 %.

Ejemplo 11: [40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3)]

[0045] Al sirolimús sólido (25 g), se le añade una solución recién preparada de triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) (4,0 eq.) en 2,6-lutidina (2,5 eq.), y diclorometano (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita hasta la finalización de la reacción, se extingue, y se separa la capa orgánica. La capa orgánica resultante se purifica para obtener la correspondiente 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) con un rendimiento del 35%.

Ejemplo 12: [40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3)]

[0046] Al sirolimús sólido (25 g), se le añade una solución recién preparada de triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) (8,0 eq.) y 2,6-lutidina (3,0 eq.), y diclorometano (3,0 vol.) a temperatura ambiente en cinco lotes. La mezcla resultante se agita hasta la finalización de la reacción, se extingue, y se separa la capa orgánica. La capa orgánica resultante se purifica para obtener la correspondiente 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) con un rendimiento del 40 %.

Ejemplo 13: [40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3)]

[0047] A la solución de triflato de 2-(-t-butildimetilsilil)oxietilo (2) (8 eq.) en 2,6-lutidina (3,0 eq.), y diclorometano (3 vol.), se añade en tres partes a tres lotes de sirolimús sólido (cada lote 5,0 g) (25 g). La mezcla resultante se agita hasta la finalización de la reacción, se extingue, y se separa la capa orgánica. La capa orgánica resultante se purifica para obtener la correspondiente 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) con un rendimiento del 50 %.

Ejemplo 14: [40-O-(2-hidroxi)etil rapamicina]

5

10

15

20

25

[0048] A la solución de 40-O-[2-(*t*-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) (30g) en metanol (5 vol.), se le añade resina catiónica (10% p/p) y se agita hasta la finalización de la reacción. El producto puro (everolimús) con de aproximadamente el 99,2% de pureza se aísla del producto crudo mediante purificación por HPLC con un rendimiento de >90%.

Ejemplo 15: [40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3)]

[0049] A la solución de 2-(*t*-butildimetisililoxi)etilo triflato (2) (8,0 eq.) en 2,6-lutidina (2,5 eq.) y diclorometano (2,0 vol.) se le añade sirolimús sólido (5,0 kg). La mezcla resultante se agita hasta la finalización de la reacción, se extingue, y se separa la capa orgánica. El producto crudo se aísla mediante purificación cromatográfica para obtener 40-O-[2-(*t*-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) pura como espuma con un rendimiento del 45 %.

Ejemplo 16: [40-O-(2-hidroxi)etil rapamicina]

[0050] A la solución de 40-[O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) (2,25 kg) en metanol (10 vol.) se le añade 1,0 N de HCl (2,0 vol.) y se agita hasta la finalización de la reacción. Después de la finalización de la reacción, la masa de reacción se divide entre agua y etilacetato. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo sequedad a presión reducida que se purifica adicionalmente mediante purificación por HPLC para obtener everolimús puro como un sólido blanco (300-350 g) con una pureza de más del 98% con un rendimiento mayor del 85%.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para obtener everolimús, donde dicho proceso comprende las acciones de:

5

- a) añadir anhídrido tríflico a una mezcla de sirolimús, 2-(t-butildimetilsilil)etilenglicol (1), y una base en un solvente orgánico, para obtener 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) cruda en una conversión en un solo recipiente; y
- b) tratar y purificar la 40-O-[2-(t-butildimetilsilil)oxi]etil rapamicina (3) cruda para obtener everolimús,

donde el tratamiento se realiza usando metanol y una resina catiónica seleccionada del grupo que comprende SK110, UBK558 y/o T42H.

- 2. Proceso según la reivindicación 1, donde dicho proceso se realiza a una temperatura que varía de -80 °C a 70 °C.
- 10 3. Proceso según la reivindicación 2, donde el proceso se realiza a una temperatura que varía de -45 °C a 45 °C.
 - 4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho proceso se realiza en un periodo de tiempo que varía de 5 minutos a 24 horas.
 - 5. Proceso según la reivindicación 4, donde el proceso se realiza en un periodo de tiempo de 15 minutos a 12 horas.
 - 6. Proceso según la reivindicación 1, donde la purificación se realiza usando una cromatografía o una liofilización.
- 7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la base es una base orgánica seleccionada de entre 2,6-lutidina, piridina, trietilamina, diisopropilamina y diisopropiletilamina, donde la base se usa en una cantidad que varía de 2,0 eq. a 5,0 equivalentes.
 - 8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el solvente orgánico se selecciona de entre tolueno, etilacetato, diisopropiléter, diclorometano y cloroformo, o cualquier combinación de los mismos.

FIGURA 1 (Estado de la técnica)

FIGURA 2

3

Everolimús

Sirolimús

FIGURA 3