



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 298**

51 Int. Cl.:  
**C07H 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04803900 .2**

96 Fecha de presentación : **15.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1706414**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2006**

54 Título: **Proceso para producir derivados de fluorocitidina.**

30 Prioridad: **22.12.2003 US 532266 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.01.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.01.2009**

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Roberts, Christopher, R. y**  
**Wong, Jim-Wah**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 310 298 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

Proceso para producir derivados de fluorocitidina.

La presente invención se refiere a un proceso para producir compuestos de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina.

Los compuestos de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina tienen actividad antitumoral. Véase, por ejemplo, Japanese J. of Cancer Research, 1990, 81, 188 - 195. En la solicitud de patente japonesa Kokai n° 153,696/1989 se describe un método para producir tal tipo de compuestos a partir de 5'-desoxi-5-fluorocitidina. Sin embargo, debido a su larga duración, este método proceso no resulta adecuado para un proceso comercial a gran escala.

Un proceso comercial corriente para producir compuestos de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina implica la síntesis de 5'-desoxi-5-fluoro-N<sup>4</sup>,2',3'-triacilcitidina como producto intermedio. Véase, por ejemplo, la patente U.S. n° 5,453,497, publicada el 26 de septiembre de 1995. Este proceso requiere una desacilación selectiva de grupos hidroxilo en las posiciones 2' y 3' para producir los compuestos finales. Este método, junto con un proceso alternativo (véase, por ejemplo, la patente U.S. n° 5,476,932, publicada el 19 de diciembre de 1995), se usa normalmente para producir un agente antitumoral a escala comercial. No obstante estos procesos requieren el empleo de una gran cantidad de disolvente halogenado cancerígeno (p.ej. de cloruro de metileno), y cloruro de estaño (IV) como catalizador de acoplamiento.

Los residuos de estaño son perjudiciales para el medio ambiente y requieren un procedimiento especial de vertido, lo cual incrementa el coste global de fabricación del fármaco. Además los procesos comerciales corrientes de fabricación de compuestos de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina requieren el aislamiento de productos intermedios y por lo tanto aumentan aún más el tiempo y el coste total de fabricación.

Las patentes japonesas n° 60038395 y 60038396 tratan de un intento de mejorar el proceso de producción de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina mediante la fluoración de citidina y 5'-desoxicitidina en solución de ácido acético/HF o de ácido trifluoroacético. Sin embargo este método requiere una gran cantidad de Ni Raney (otro metal pesado) para desulfurar -a fin de que sea medioambientalmente viable- y da bajos rendimientos de 5'-desoxicitidina.

Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 352 (1964) trata de un método de acilación de 5-fluorocitosina antes de la etapa de acoplamiento, en un intento de ofrecer un proceso de acoplamiento más eficiente, al emplear un componente de acoplamiento menos básico para el β-acetilfuranósido. Por desgracia al variar la secuencia de las etapas de acoplamiento y acilación aumentó la formación de anómero α, el cual resulta menos estable que el anómero β en las condiciones de reacción.

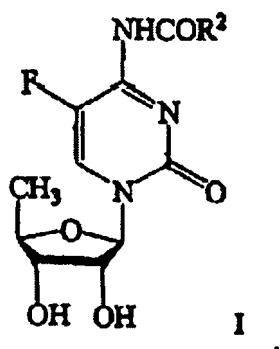
Bioorg. Med. Chem. 8, 1697 (2000) revela un proceso para preparar derivados de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina por glicosidación de 5'-fluorocitosina.

Además del uso de metales pesados en algunos procesos convencionales, en procesos comerciales corrientes hay otras desventajas para producir compuestos de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina. Por ejemplo, en algunos procesos corrientes se emplea una cantidad bastante grande de cloruro de metileno como disolvente para la mayor parte de reacciones. Los disolventes halogenados como el cloruro de metileno necesitan un tratamiento de eliminación especial, que contribuye a incrementar el coste global de producción del fármaco. Además los disolventes halogenados suponen un mayor riesgo para la salud de los trabajadores que la mayoría de disolventes no halogenados.

Otra desventaja de los procesos convencionales es que el rendimiento global de compuestos de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina es solo de un 62%. Cualquier mejora significativa del rendimiento global disminuirá probablemente mucho el coste total de producción de compuestos de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina.

Por tanto hace falta un proceso para producir compuestos de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina, que no requiera el uso de un catalizador basado en metales pesados. También se necesita un proceso para producir compuestos de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina, en el cual se utilice una cantidad mucho menor de disolventes halogenados tales como el cloruro de metileno. Asimismo, es necesario mejorar el rendimiento global de la producción de compuestos de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina.

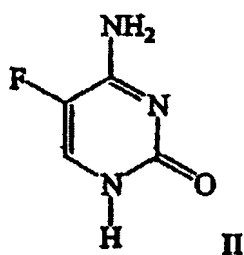
Por una parte, la presente invención proporciona un proceso para producir un compuesto de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina, correspondiente a la fórmula:



20 donde R<sup>2</sup> es alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o alcoxi.

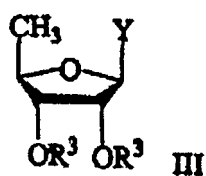
Según una forma de ejecución concreta el proceso consiste en:

25 (a) mezclar 5-fluorocitosina de la fórmula:



con un primer agente sililante en presencia de un catalizador ácido, en condiciones suficientes para producir un primer compuesto sililado;

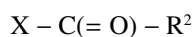
40 (b) mezclar el primer compuesto sililado con un β-2,3-diprottegido-5-desoxi furanósido de la fórmula:



50 en condiciones suficientes para dar lugar a un producto acoplado;

(c) mezclar el producto acoplado con un segundo agente sililante para producir un segundo producto sililado;

55 (d) acilar el segundo producto sililado con un agente de acilación de la fórmula:



60 para dar lugar a un producto acilado; y

(e) eliminar selectivamente un fragmento sililo unido por enlace covalente y los grupos R<sup>3</sup> protectores de los hidroxilos, en condiciones suficientes para producir el compuesto de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina de la fórmula I, siendo

65 X un grupo activador de acilo;

Y un grupo saliente;

R<sup>2</sup> alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o alcoxi; y

R<sup>3</sup> un grupo protector de hidroxilo.

El compuesto de 5-fluorocitosina de la fórmula II tiene más de un sitio reactivo para la sililación. Por lo tanto el primer compuesto sililado puede comprender una mezcla de distintos compuestos sililados selectivamente. Análogamente, el segundo compuesto sililado también posee más de un sitio de sililación y por tanto puede incluir una mezcla de distintos compuestos sililados selectivamente.

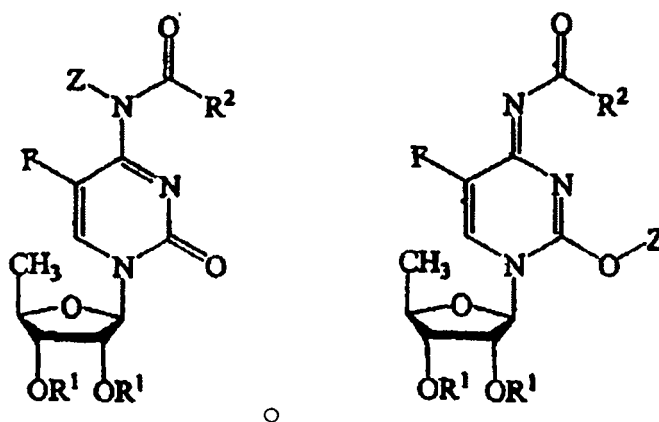
Preferentemente, los procesos de la presente invención evitan el uso de un catalizador basado en metales pesados, como p.ej. el cloruro de estaño (IV), para producir el producto acoplado de la etapa (b) arriba indicada.

En otra forma de ejecución de la presente invención se usa acetonitrilo en lugar de un disolvente halogenado como el cloruro de metileno -empleado frecuentemente en los procesos comerciales corrientes- como el disolvente de reacción en la mayor parte de las etapas arriba descritas, haciendo así que el proceso resulte más compatible con el medio ambiente. Preferentemente, los disolventes de reacción utilizados en los procesos de la presente invención no comprenden un disolvente halogenado como el cloruro de metileno.

Otra ventaja del proceso de la presente invención es un incremento significativo del rendimiento global de compuestos de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina en comparación con los procesos convencionales. Este aumento del rendimiento global se traduce en una reducción del coste total de producción.

En otra forma de ejecución de la presente invención los productos intermedios de las reacciones no se aíslan y/o no se purifican. Hay que tener en cuenta que, si se desea, puede llevarse a cabo una etapa de separación y/o purificación de uno o más productos intermedios. No obstante, al suprimir la necesidad de aislar y/o purificar los productos intermedios disminuye significativamente el coste total y el tiempo de producción.

Por otra parte, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:



en las cuales R<sup>1</sup> es acetilo, Z es un grupo trimetilsililo y R<sup>2</sup> es alcoxi.

A no ser que se especifique de otro modo, los términos siguientes, empleados en la descripción y en las reivindicaciones, tienen los significados abajo indicados:

“Acilo” se refiere a un fragmento de fórmula -C(=O)-R<sup>z</sup>, en que R<sup>z</sup> es hidrocarbilo, tal como se define aquí.

“Grupo activador de acilo” se refiere a un fragmento que aporta a la esterificación de un grupo acilo mucha más reactividad que la de un respectivo grupo funcional éster. Como ejemplos de grupos activadores de acilo se pueden mencionar los anhídridos (es decir, un fragmento de fórmula R-C(=O)-O-), halogenuros, tioésteres, etc. Un compuesto de carbonilo que lleve un grupo activador de acilo puede prepararse fácilmente partiendo del respectivo ácido carboxílico o de sus ésteres mediante un método conocido de un especialista en la materia, que incluye el uso de anhídridos o de agentes halogenantes de acilo. Ejemplos de agentes halogenantes de acilo y de procedimientos generales para su uso se exponen, por ejemplo, en Comprehensive Organic Synthesis, vol. 6, de Trost, Fleming y Winefeldt eds., Pergamon Press, 1991, págs. 301-319, y The Chemistry of Acyl Halides, Patai, ed., Interscience Publishers, 1972, págs. 35-64, todos los cuales se incorporan aquí como referencia.

## ES 2 310 298 T3

“Alquilo” significa un fragmento lineal de hidrocarburo saturado monovalente de uno hasta veintidós, preferiblemente de uno hasta diez, y sobre todo de uno a ocho átomos de carbono, o un fragmento ramificado de hidrocarburo saturado monovalente de tres hasta veintidós, preferiblemente de tres hasta doce átomos de carbono. Opcionalmente, los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más halógenos. Como ejemplos de grupos alquilo cabe señalar metilo, etilo, propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo y análogos.

“Alquilenos” significa un fragmento lineal de hidrocarburo saturado divalente de uno hasta veintidós, preferiblemente de uno hasta diez, y sobre todo de uno a ocho átomos de carbono, o un fragmento ramificado de hidrocarburo saturado divalente de tres hasta veintidós, preferiblemente de tres hasta doce átomos de carbono. Opcionalmente, los grupos alquilenos pueden estar sustituidos con uno o más halógenos. Como ejemplos de grupos alquilenos cabe mencionar metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y análogos.

“Alcoxi” se refiere a un fragmento de la fórmula -OR<sup>a</sup>, en que R<sup>a</sup> es alquilo, tal como se ha definido aquí.

“Arilo” representa un fragmento de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente. Opcionalmente los grupos arilo pueden estar sustituidos con uno o más, con preferencia uno, dos o tres sustituyentes. Como sustituyentes preferidos de arilo hay que mencionar alquilo, opcionalmente hidroxilo protegido (incluyendo los grupos conocidos como alcoxi y arilo), halo, nitro y ciano. Los ejemplos de grupos arilo comprenden fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido y antracilo opcionalmente sustituido. Como grupo arilo se prefiere fenilo opcionalmente sustituido.

“Aralquilo” se refiere a un fragmento de fórmula R<sup>b</sup>-R<sup>c</sup>-, en la cual R<sup>b</sup> es arilo y R<sup>c</sup> es alquilenos, tal como se ha definido aquí.

“Cicloalquilo” se refiere a un fragmento de hidrocarburo cíclico no aromático, monovalente, preferiblemente saturado, de tres hasta veintidós, con preferencia tres hasta doce átomos de carbono. Opcionalmente los ciclo-alquilos pueden estar sustituidos con uno o más, con preferencia uno, dos o tres sustituyentes. Como sustituyentes de cicloalquilo se prefieren los que se han citado aquí refiriéndose a los sustituyentes preferidos de un grupo arilo. Como ejemplos de grupos cicloalquilo cabe señalar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

“Cicloalquilalquilo” se refiere a un fragmento de la fórmula R<sup>d</sup>-R<sup>e</sup>-, en que R<sup>d</sup> es cicloalquilo y R<sup>e</sup> es alquilenos, tal como se ha definido aquí.

Los términos “halo” y “haluro” se usan aquí de manera intercambiable y se refieren a fluoro, cloro, bromo o yodo. Los haluros preferidos son fluoro y cloro, sobre todo fluoro.

“Hidrocarbilo” se refiere a un fragmento de hidrocarburo e incluye alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo, los cuales están aquí específicamente definidos.

“Grupo saliente” tiene el significado normalmente asignado en química orgánica sintética, es decir un átomo o grupo capaz de ser desplazado por un nucleófilo. Los grupos salientes apropiados para una reacción concreta son bien conocidos del especialista en la materia e incluyen halo (como cloro, bromo y yodo), alcanosulfonilo-oxi, arenosulfonilo-oxi, alquilcarbonilo-oxi (como p.ej. acetoxi), arilcarbonilo-oxi, mesiloxi, tosilo-oxi, trifluorometanosulfonilo-oxi, ariloxi (p.ej. 2,4-dinitrofenoxi) y similares.

“Grupo protector” se refiere a una agrupación de átomos que cuando está unida, p.ej. mediante enlace covalente, a un grupo funcional reduce o suprime su reactividad. Los grupos protectores de un grupo funcional concreto, adecuados para una reacción determinada, son bien conocidos del especialista en la materia. Véase por ejemplo Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999, y Compendium of Synthetic Organic Methods, Harrison y Harrison y otros, vol. 1-8, 1971-1996, todos los cuales son incorporados aquí como referencia. Como ejemplos de grupos protectores de amino cabe mencionar formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxycarbonilo (CBZ), *terc*-butoxycarbonilo (Boc), trimetilsililo (TMS), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (SES), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (FMOC), nitro-veratriloxi-carbonilo (NVOC) y similares. Son grupos protectores de hidroxilo aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado. Como ejemplos de grupos protectores de hidroxilo cabe citar los bencil y tritiléteres y los alquiléteres, tetrahidropiraniéteres, trialkilsililéteres, aliléteres y otros conocidos de los especialistas en la materia.

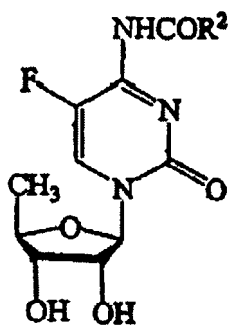
“Tri(hidrocarbilo)silil” se refiere a un fragmento de la fórmula -SiR<sup>f</sup><sub>3</sub>, donde cada R<sup>f</sup> es un hidrocarbilo de modo independiente. Preferentemente cada R<sup>f</sup> se elige de modo independiente entre alquilo y arilo o bien dos grupos R<sup>f</sup> forman conjuntamente un fragmento cicloalquilenos divalente (p.ej. hexileno y butileno, comúnmente designados como silacicloheptano o derivados de silaciclopentano).

Los términos “tratar”, “poner en contacto”, “mezclar” y “hacer reaccionar”, referidos a una reacción química, se usan de manera intercambiable y se refieren a añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones

adecuadas, para producir el producto indicado y/o deseado. Hay que tener en cuenta que la reacción generadora del producto indicado y/o deseado no tiene por qué ser el resultado directo de la combinación de dos reactivos inicialmente empleados, es decir, puede haber uno o más productos intermedios generados en la mezcla que finalmente den lugar a la formación del producto indicado y/o deseado.

Tal como se usan aquí, los términos “arriba definidos” y “aquí definidos”, respecto de una variable, incluyen por referencia la definición amplia de la variable, así como sus definiciones preferidas, de mayor preferencia y de máxima preferencia, en caso de haberlas.

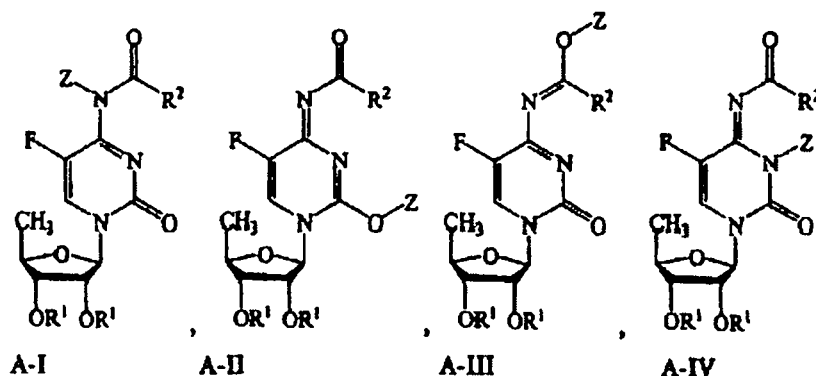
Una parte de la presente invención ofrece un proceso para producir un compuesto de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina de la fórmula:



donde R<sup>2</sup> es alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o alcoxi. Los compuestos de la fórmula I son farmacéuticamente útiles para tratar varias enfermedades, incluyendo algunos tipos de cáncer. Por tanto hay un gran interés comercial en disponer de un proceso eficiente y de elevado rendimiento para la producción de compuestos de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina de la fórmula I.

La presente invención ofrece procesos para la producción de compuestos de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina de la fórmula I, que aumentan significativamente el rendimiento y/o reducen el tiempo y/o el coste total, en comparación con los procesos convencionales, por ejemplo, eliminando la separación y/o la purificación de uno o varios, preferiblemente de todos los productos intermedios. Además los procesos de la presente invención evitan el empleo de metales pesados, que suelen ser peligrosos, y reducen o suprimen la necesidad de un disolvente de reacción halogenado, como p.ej. el cloruro de metileno. Por tanto los procesos de la presente invención rebajan notablemente el coste total de producción del compuesto de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina de la fórmula I en comparación con los procesos comerciales corrientes y son más compatibles con el medio ambiente.

Una parte de la presente invención para la producción de compuestos de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina según la fórmula I comprende la eliminación selectiva de un grupo tri-(hidrocarbilo)sililo (es decir, de un grupo sililo), Z, y de los grupos R<sup>1</sup> protectores de hidroxilo, de un compuesto de la fórmula:



o de una mezcla de ellos (designada aquí de manera colectiva y/o individual como “silil-acil-fluorocitidina”), donde R<sup>2</sup> es alcoxi, Z es trimetilsililo y R<sup>1</sup> es acetilo, siendo pentoxi un fragmento R<sup>2</sup> especialmente preferido.

El grupo sililo se elimina, preferentemente, añadiendo bicarbonato sódico y agua. La silil-acil-fluorocitidina de las fórmulas A-I hasta A-IV o una mezcla de ellas (designada aquí de modo colectivo y/o individual como fórmula A) se produce generalmente, acoplado un fragmento adecuado de fluorocitosina con el furanósido mediante un catalizador

de acoplamiento, y sililando y acilando después el producto acoplado resultante. Véase *más abajo*. Los procesos de enfriamiento y lavado con la adición de bicarbonato sódico y agua eliminan normalmente al menos una porción, preferente y esencialmente la totalidad, del catalizador y de sus restos, así como otras impurezas que puedan hallarse en la mezcla de reacción. Según las condiciones de reacción empleadas, el grupo sililo y los grupos protectores de hidroxilo pueden eliminarse en las mismas condiciones de reacción, es decir en un solo recipiente o por etapas.

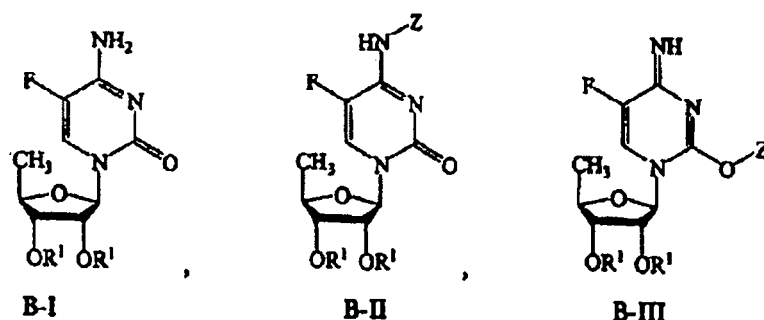
En general la mayor parte de grupos sililo se elimina añadiendo bicarbonato sódico. Sin embargo con el bicarbonato sódico solo se elimina una cantidad bastante pequeña, o ninguna, de los grupos protectores de hidroxilo. Para eliminar de manera eficiente el grupo protector de hidroxilo se emplea normalmente una base bastante más fuerte que el bicarbonato sódico. Para eliminar los grupos protectores de hidroxilo son adecuadas las bases con un pKa de ácidos conjugados comprendido aproximadamente entre pH 12 y pH 20, tales como óxidos e hidróxidos de metales alcalinos, alcalinotérreos, metales de transición y tierras raras. Para eliminar el grupo acetilo se usa normalmente una base como el hidróxido sódico.

Aunque hay muchos disolventes apropiados para la etapa de hidrólisis, es particularmente útil una mezcla de disolventes de reacción que comprenda tolueno y metanol. En concreto, para los métodos de la presente invención es especialmente útil el sistema bifásico de tolueno y solución acuosa alcalina (p.ej. de hidróxido sódico) en presencia de metanol, el cual actúa supuestamente como agente de transferencia de fases. Una de las ventajas de la mezcla de reacción de dos fases es que da una hidrólisis limpia y eficiente. Asimismo, casi todo el sustrato hidrolizado existente en forma de sal (p.ej. de sal sódica) pasa a la capa acuosa, mientras que la mayoría de las demás impurezas orgánicas permanece aparentemente en la capa de tolueno. De este modo al separar las dos fases de solvente, una gran parte, sino la totalidad, de las impurezas procedentes de las anteriores transformaciones (es decir, de las reacciones) permanece en la capa de tolueno y se separa del producto deseado. Por tanto la selección de los disolventes empleados en esta etapa permite purificar fácilmente el producto deseado separando simplemente la capa orgánica de la capa acuosa.

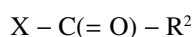
Normalmente la mezcla para la reacción de hidrólisis se enfría a unos 0°C y se añade una solución acuosa de hidróxido sódico. Luego la mezcla de reacción se agita durante unos 30 minutos o hasta que la hidrólisis es prácticamente completa. Después la capa acuosa se separa a un recipiente preenfriado, p.ej. entre unos 5°C y 10°C. La capa orgánica separada sigue extrayéndose con agua. Luego se reúnen las fases acuosas y se acidifican a un pH de 3 hasta 7 aproximadamente, con preferencia de pH 4 hasta pH 6 aproximadamente, sobre todo de pH 5 hasta pH 5,5 aproximadamente. El compuesto de la fórmula I se extrae luego de la fase acuosa con cloruro de metileno.

El compuesto de la fórmula I se puede purificar usando cualquier proceso de purificación conocido del especialista, como por ejemplo cromatografía, cristalización y sublimación, etc. La cristalización es un método de purificación del compuesto de la fórmula I, preferido para la producción a gran escala. Este método de purificación suele llevarse a cabo con el empleo de una mezcla de acetato de etilo y n-heptano como disolvente de recristalización. La relación entre acetato de etilo y n-heptano es con preferencia de 50:50 hasta 60:40 y sobre todo de 55:45, aproximadamente. Durante el proceso de cristalización el contenido de agua en la mezcla se mantiene preferiblemente por debajo de un 0,3%. Una cantidad de agua relativamente superior (p.ej. de un 0,3% o mayor) da un menor rendimiento de separación y/o un producto coloreado (p.ej. amarillento). Por tanto se prefiere que el contenido de agua sea inferior a un 0,5%, sobre todo inferior a un 0,3% o menos durante el proceso de cristalización.

Las silil-acil-fluorocitidinas A-I, A-II, A-III y A-IV pueden prepararse mediante varios métodos de síntesis conocidos del especialista. En un aspecto de la presente invención la silil-acil-fluorocitidina se produce haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:



o una mezcla de ellos (refiriéndose en lo sucesivo a cada uno de los ellos o a sus combinaciones de manera general como un compuesto de la fórmula B) con un agente sililante y después con un agente de acilación de la fórmula:



en condiciones suficientes para obtener la silil-acil-fluoro-citidina, siendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y Z tal como se han definido aquí y X un grupo activador de acilo. Preferentemente, el compuesto de la fórmula B comprende un compuesto de fórmula B-II, B-III o una mezcla de los mismos. Debe apreciarse la posibilidad de invertir la secuencia de sililación y acilación,

dependiendo de la reactividad del agente sililante y del agente de acilación, pero se prefiere agregar el agente sililante antes que el agente de acilación.

Preferiblemente X es un anhídrido (es decir, un fragmento de la fórmula  $R-C(=O)-O-$ , en que R es hidrocarbilo) o un halogenuro. Un grupo activador de acilo especialmente preferido son los halogenuros, sobre todo el cloruro.

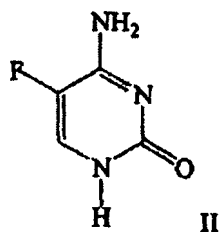
Los procesos de la reacción de acilación suelen incluir el enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura comprendida aproximadamente entre 0°C y 10°C. En una forma de ejecución específica se emplea cloroformato de n-pentilo como agente de acilación y acetonitrilo como disolvente de reacción. Preferentemente también se agrega a la mezcla de reacción una base suave, tal como la piridina, como promotor y/o captador de ácidos.

Aunque se dispone de una gran variedad de agentes sililantes adecuados, bien conocidos del especialista en la materia, el agente sililante preferido para producir silil-acil-fluorocitidina a partir del compuesto de la fórmula B es el hexametildisilazano. La cantidad de agente sililante añadido a la silil-acil-fluorocitidina suele oscilar aproximadamente entre 0,35 equivalentes mol y 0,45 equivalentes mol respecto a la cantidad empleada del compuesto de 5-fluorocitosina.

Hay muchos disolventes idóneos para preparar la silil-acil-fluorocitidina a partir del compuesto de fórmula B, pero el acetonitrilo es un disolvente especialmente útil. Al usar acetonitrilo como disolvente de reacción para los procesos de la presente invención, se evita el empleo de un disolvente de reacción halogenado, como p.ej. el cloruro de metileno.

Sin sujeción a ninguna teoría, se cree que la adición del agente sililante al compuesto de la fórmula B “enfrija” o desactiva reactivos y/o productos secundarios (como el catalizador de acoplamiento y/o ácido acético) que pueda haber en la mezcla procedente de un proceso utilizado para producir el compuesto de la fórmula B. Véase *más abajo*.

El compuesto de la fórmula B se puede preparar mediante varios métodos de síntesis. Según una variante concreta de la presente invención, el compuesto de la fórmula B se obtiene sililando 5-fluorocitosina de la fórmula:



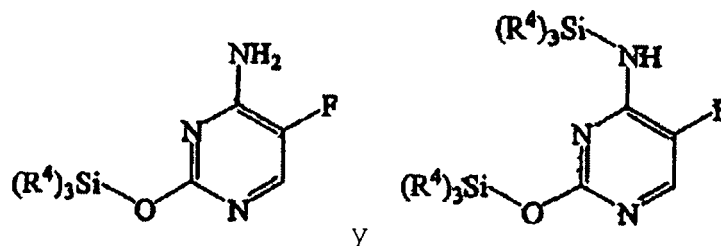
con un primer agente sililante en presencia de un catalizador ácido y en condiciones suficientes para producir un primer compuesto sililado. Los productos idóneos como primer agente sililante son bien conocidos del especialista en la materia. En una forma de ejecución específica el primer agente sililante es hexametildisilazano.

En procesos convencionales se usan aproximadamente 0,75 equivalentes mol del primer agente sililante, respecto a la cantidad de 5-fluorocitosina. Sin embargo, con el uso de esta cantidad se obtiene un menor rendimiento global del anómero deseado (es decir del anómero  $\beta$ ) del producto acoplado. Véase *más abajo*. Por tanto la cantidad del primer agente sililante utilizada para sililar 5-fluorocitosina en los procesos de la presente invención varía aproximadamente de 0,60 equivalentes mol hasta 0,70 equivalentes mol de 5-fluorocitosina. Una cantidad especialmente preferida del primer agente sililante es de 0,65 equivalentes mol de 5-fluorocitosina aproximadamente. Así como se nota un aumento de isómeros no deseados al usar una cantidad relativamente alta (p.ej. 0,75 equivalentes mol o más) del primer agente sililante, si se emplea una cantidad relativamente baja (p.ej. 0,6 equivalentes mol o menos) del primer agente sililante, la subsiguiente reacción de acoplamiento con 5-fluorocitosina resulta incompleta y/o transcurre lentamente. Véase *más abajo*.

La sililación del compuesto de la fórmula I comprende a menudo la disolución de los reactivos en un disolvente de reacción no halogenado, preferiblemente en uno que lleve acetonitrilo. La mezcla de reacción se calienta luego a reflujo en presencia del primer agente sililante y un catalizador ácido. Los catalizadores de sililación adecuados son bien conocidos del especialista en la materia. No obstante un catalizador de sililación preferido es el ácido triflico, del cual se emplea con preferencia una cantidad que varía aproximadamente entre 0,01 y 0,3% molar, y con mayor preferencia una cantidad de un 0,1% molar respecto a la cantidad de 5-fluorocitosina.

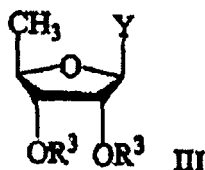
En una forma de ejecución de la presente invención, el primer compuesto sililado no se purifica, sino que se usa directamente en la siguiente etapa. En algunos casos el primer compuesto sililado se somete a un tratamiento para desactivar y/o eliminar reactivo(s) y/o producto(s) secundario(s) capaces de interferir en las reacciones posteriores. Normalmente se eliminan casi todos los compuestos amoniacales que pueden formarse durante el primer proceso de sililación, p.ej. por evaporación o destilación al vacío. Sin sujeción a ninguna teoría, se cree que la eliminación de compuestos amoniacales como producto secundario de la primera reacción de sililación evita que se forme triflato amónico en la reacción de acoplamiento subsiguiente. También se cree que la primera reacción de sililación produce una mezcla de compuestos sililados de las fórmulas:





donde cada  $R^4$  es, independientemente, hidrocarbilo.

En una forma de ejecución especial de la presente invención el primer compuesto sililado se acopla con un 5-desoxi-furanósido-2,3-diprotegido (preferiblemente el anómero  $\beta$ ) de la fórmula:



sin ningún tipo de tratamiento, separación y/o purificación. Debe observarse que, a pesar de preferirse el anómero  $\beta$ , el 5-desoxi-furanósido-2,3-diprotegido de la fórmula III puede ser anómero  $\alpha$ , anómero  $\beta$  o bien una mezcla. En el 5-desoxi-furanósido-2,3-diprotegido de la fórmula III anterior Y es un grupo saliente y  $R^3$  un grupo protector de hidroxilo, preferiblemente acetilo (o sea un grupo de la fórmula  $-C(=O)-CH_3$ ). Este proceso de acoplamiento genera preferentemente cerca de un 2% o menos de producto acoplado con anómero  $\alpha$ .

El proceso de acoplamiento incluye normalmente la adición de un catalizador de acoplamiento y del 5-desoxi-furanósido-2,3-diprotegido de la fórmula III al producto de reacción resultante de la primera sililación. Entre los catalizadores de acoplamiento cabe citar ácidos de Lewis, tales como trimetilsililtriflato (TMSOTf), cloruro de estaño, cloruro férrico, cloruro de cesio, yoduro de trimetilsililo (TMSI), bromuro de trimetilsililo, trimetilsilil-nona-fluorobutansulfonato, mesilato de trimetilsililo, trifluoroacetato de trimetilsililo,  $(TMSO)_2SO_2$ ,  $TMSOSO_2Cl$ , cloruro de dimetil-estaño (IV), tetracloruro de titanio y ácido triflico. El catalizador de acoplamiento preferido para obtener el producto deseado con un alto grado de rendimiento y pureza es el ácido triflico.

En general, la cantidad del catalizador de acoplamiento empleado oscila aproximadamente entre 0,35 equivalentes mol y 0,65 equivalentes mol de 5-fluorocitosina, prefiriéndose 0,60 equivalentes mol. En la reacción de acoplamiento, la mezcla cruda del primer producto sililado se enfría a una temperatura comprendida aproximadamente entre 45°C y 55°C, preferiblemente a unos 50°C y el 5-desoxi-furanósido-2,3-diprotegido de la fórmula III se añade a la mezcla de reacción junto con más acetonitrilo.

Para controlar la temperatura de la reacción, el catalizador de acoplamiento (p.ej. ácido triflico) se incorpora a la mezcla de reacción enfriando. Tras la adición del catalizador de acoplamiento la temperatura de la mezcla de reacción suele incrementarse hasta unos 50°C y se mantiene así durante aproximadamente 14-24 horas. Después la mezcla de reacción se enfría a unos 20°C y se conduce a la siguiente etapa. Preferiblemente la mezcla de reacción se lleva hasta la siguiente etapa sin aislar ni purificar.

Al contrario que los procesos convencionales, los de la presente invención eliminan el empleo de cloruro de metileno como disolvente y de cloruro de estaño (IV) como catalizador de la reacción de acoplamiento. Evitando el empleo del catalizador de estaño (IV), los procesos de la presente invención eliminan la etapa de filtración del catalizador de estaño, que suele ser difícil y/o lenta. Aunque la cantidad total del agente sililante utilizado, p.ej. del hexametildisilazano, es mayor en los procesos de la presente invención, la cantidad de hexametildisilazano empleada en el proceso de acoplamiento es realmente inferior en los procesos de la presente invención, en comparación con los procesos convencionales, p.ej. 0,65 equivalentes mol frente a 0,75 equivalentes mol de hexametildisilazano, respecto a la cantidad de 5-fluorocitosina utilizada.

En comparación con los procesos convencionales los procesos según la presente invención tienen numerosas ventajas, tales como elevado rendimiento, pureza y facilidad de aislar el producto. Asimismo los procesos de la presente invención reducen notablemente la cantidad del producto de acoplamiento no deseado con anómero  $\alpha$ . Además, en comparación con los procesos convencionales, los procesos de la presente invención reducen el número de sustancias químicas medioambientalmente inaceptables y el tiempo necesario para la reacción, y proporcionan un mayor rendimiento del compuesto de la fórmula I. Por ejemplo, los procesos de la presente invención eliminan el uso del catalizador de cloruro de estaño (IV) y una etapa de filtración de catalizador, disminuyen la cantidad empleada de cloruro de metileno, reducen o eliminan la necesidad de aislar productos intermedios y el rendimiento total del compuesto de

fórmula I resulta del 68-85%, que es notablemente superior al rendimiento total del 62% de los procesos comerciales corrientes.

Otras metas, ventajas y características novedosas de la presente invención resultarán evidentes a los especialistas en la materia al examinar los siguientes ejemplos, cuya finalidad es ilustrativa, pero no limitante.

### Ejemplos

Este ejemplo ilustra un proceso para producir N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina partiendo de 5-fluorocitosina.

En un reactor de 4 litros equipado con una entrada de nitrógeno, agitador mecánico, válvula de fondo (o embudo), condensador de reflujo y termopar se introducen 200 g de 5-fluorocitosina, 162 g de hexametildisilazano, 400 g de acetonitrilo y 138  $\mu$ l de ácido triflico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y luego se enfría a unos 20°C. A la mezcla resultante se le añaden 431 g de  $\beta$ -acetil-furanósido, 400 g de acetonitrilo y 140 g de ácido triflico, manteniendo la temperatura a 55°C o menos. La mezcla de reacción se calienta a 50°C  $\pm$  5°C durante unas 14 horas y luego se enfría a unos 20°C. Después se agregan unos 100 g de hexametildisilazano y la mezcla se enfría a 5°C, tras lo cual se añaden 123 g de piridina y se vuelve a enfriar a 5°C antes de añadir 303 g de clorofornato de n-pentilo, manteniendo luego la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos y luego 2 horas a unos 20°C. Después la mezcla de reacción se enfría entre 0 y 5°C, y se agregan unos 260 g de bicarbonato sódico, seguido de unos 600 g de agua en el curso de 30 a 60 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla resultante se agita entre 30 y 60 minutos y se deja sedimentar.

La capa orgánica que lleva el producto intermedio deseado se separa, se lava con una cantidad suficiente de agua para eliminar radicalmente todas las sales de triflato y se concentra. El residuo resultante se diluye con unos 1400 ml de tolueno y se enfría a unos 5°C, antes de añadir unos 1000 ml de ácido clorhídrico al 1%. La mezcla se agita, luego se deja sedimentar y se elimina la capa acuosa. Este proceso de agitación y separación de la capa acuosa se repite una vez con 1000 ml de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y dos veces con 1000 ml de agua. Luego se agregan de 200 ml a 600 ml de metanol a la capa orgánica y la mezcla se enfría por debajo de 0°C, antes de añadir unos 310 g de disolución acuosa de hidróxido sódico (al 15%), y después se mantiene la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos y luego se deja sedimentar. Se separa la capa acuosa y la capa orgánica se extrae con unos 300 ml de agua. Las capas acuosas se reúnen y se enfrían a unos 5°C.

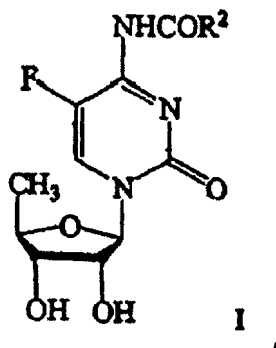
El pH de la capa acuosa se ajusta aproximadamente entre 4 y 5,9, usualmente a pH 5,25. Luego la capa acuosa se extrae con una o varias porciones de cloruro de metileno. Las capas orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se filtran y se concentran al vacío, manteniendo la temperatura a unos 35°C o menos.

El residuo se diluye con unos 3200 ml de acetato de etilo y se vuelve a concentrar al vacío. Después de eliminar ~ 1600 ml de acetato de etilo se efectúa un análisis por Karl Fischer. Si el nivel de agua es > 0,3% se añaden 1600 ml más de acetato de etilo y se repite el proceso, hasta llegar a un nivel de agua < 0,3%. Cuando el nivel de agua es < 0,3% se añaden 1150 ml de n-heptano y se concentra hasta un volumen de unos 1600 ml. Se analiza la composición de disolventes y, si es necesario, se agrega n-heptano para llevar la relación de acetato de etilo : n-heptano a 55:45. El producto se cristaliza enfriando y manteniendo la temperatura de la mezcla a unos 10°C durante una hora, como mínimo. El sólido resultante se filtra, se lava con unos 400 ml de acetato de etilo frío (0-5°C) y con 400 ml de n-heptano, y se seca al vacío. Rendimiento: 68-85%.

La exposición anterior de la presente invención tiene el propósito de ilustrarla y describirla y no pretende limitarla a la forma o formas aquí reveladas. Aunque en la descripción de la presente invención se han incluido una o más formas de ejecución más determinadas variaciones y modificaciones, hay otras variaciones y modificaciones que caen asimismo dentro del ámbito de la presente invención, ya que p.ej. formarían parte de la experiencia y del conocimiento de los expertos en la materia, una vez comprendida dicha exposición. Se pretende obtener derechos que abarquen formas de ejecución alternativas hasta el alcance permitido, incluyendo estructuras, funciones, intervalos o etapas alternativas, intercambiables y/o equivalentes a las reivindicadas, tanto si tales estructuras, funciones, intervalos o etapas alternativas, intercambiables y/o equivalentes están reveladas aquí como si no, sin querer tratarlas públicamente como una materia patentable. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente aquí citadas se incorporan por la presente como referencia y en su totalidad, para todos los fines.

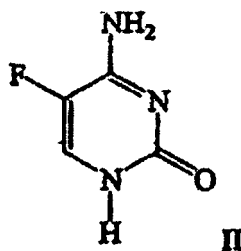
REIVINDICACIONES

1. Proceso para producir un compuesto de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina de la fórmula:



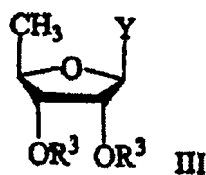
que consiste en:

(a) mezclar 5-fluorocitosina de la fórmula:



con un primer agente sililante en presencia de un catalizador ácido, en condiciones suficientes para producir un primer compuesto sililado;

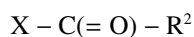
(b) mezclar el primer compuesto sililado con un β-2,3-diprottegido-5-desoxi furanósido de la fórmula:



en condiciones suficientes para dar lugar a un producto acoplado;

(c) mezclar el producto acoplado con un segundo agente sililante para producir un segundo producto sililado;

(d) acilar el segundo producto sililado con un agente de acilación de la fórmula:



para dar lugar a un producto acilado; y

(e) eliminar selectivamente un fragmento sililo unido por enlace covalente y los grupos R<sup>3</sup> protectores de los hidroxilos, en condiciones suficientes para producir el compuesto de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina de la fórmula I, siendo

X un grupo activador de acilo;

Y un grupo saliente;

R<sup>2</sup> alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo o alcoxi; y

R<sup>3</sup> un grupo protector de hidroxilo.

2. El proceso según la reivindicación 1, en que el primer agente sililante es hexametildisilazano.

3. El proceso según la reivindicación 2, en que la cantidad del primer agente sililante empleado en dicha etapa (a) varía aproximadamente entre 0,60 equivalentes mol y 0,70 equivalentes mol respecto a la cantidad de 5-fluorocitosina.

4. El proceso según la reivindicación 3, en que la cantidad del primer agente sililante empleado en dicha etapa (a) es de aproximadamente 0,65 equivalentes mol respecto a la cantidad de 5-fluorocitosina.

5. El proceso según la reivindicación 1, en que dicha etapa de acoplamiento (b) produce la formación de un 2% o menos de producto acoplado con anómero  $\alpha$ .

6. El proceso según la reivindicación 5, en que el catalizador ácido es ácido triflico.

7. El proceso según la reivindicación 6, en que la cantidad de catalizador ácido empleado en dicha etapa de acoplamiento (b) oscila aproximadamente entre 0,35 equivalentes mol y 0,65 equivalentes mol respecto a la cantidad de 5-fluorocitosina.

8. El proceso según la reivindicación 1, en que la temperatura de reacción de dicha etapa (b) para obtener el producto acoplado está comprendida aproximadamente entre 45°C y 55°C.

9. El proceso según la reivindicación 8, en que la temperatura de reacción de dicha etapa (b) para obtener el producto acoplado es de aproximadamente 50°C.

10. El proceso según la reivindicación 1, en que el segundo agente sililante de dicha etapa (c) es hexametildisilazano.

11. El proceso según la reivindicación 10, en que la cantidad del segundo agente sililante empleado en dicha etapa (c) oscila aproximadamente entre 0,35 equivalentes mol y 0,45 equivalentes mol respecto a la cantidad de 5-fluorocitosina.

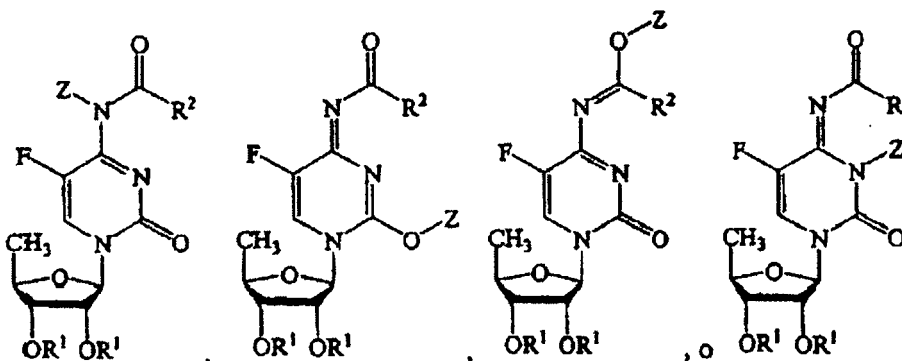
12. El proceso según la reivindicación 1, en el cual R<sup>3</sup> es acetilo.

13. El proceso según la reivindicación 12, en el cual dicha etapa (e) de eliminación selectiva del grupo protector de hidroxilo incluye la mezcla del segundo producto sililado con una base, en condiciones suficientes para producir el compuesto de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina de la fórmula I.

14. El proceso según la reivindicación 13, en que la base es un alcóxido o un hidróxido.

15. El proceso según la reivindicación 1, en que el 5-desoxi furanósido-2,3-diprotegido de la fórmula III es anómero  $\beta$ .

16. Un compuesto de la fórmula:



donde

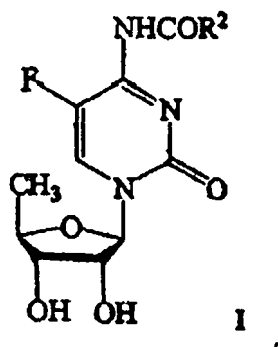
R<sup>1</sup> es acetilo,

Z es trimetilsililo, y

R<sup>2</sup> es alcoxi.

17. El compuesto según la reivindicación 16, en el cual R<sup>2</sup> es pentoxi.

18. Proceso para producir un compuesto de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina de la fórmula:



que consiste en mezclar al menos un compuesto según la reivindicación 16 con una base, en condiciones suficientes para eliminar selectivamente el grupo trialquilsililo, Z, y los grupos protectores de hidroxilo R<sup>1</sup> y obtener el compuesto de N<sup>4</sup>-acil-5'-desoxi-5-fluorocitidina de la fórmula I, en que R<sup>2</sup> es tal como se ha definido en la reivindicación 16.