

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 558**

51 Int. Cl.:

C07D 291/06 (2006.01)

C07C 303/22 (2006.01)

C07C 303/32 (2006.01)

C07C 303/38 (2006.01)

C07C 303/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2017 PCT/IB2017/051992**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.10.2017 WO17175177**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2017 E 17722874 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3440064**

54 Título: **Procedimiento de preparación de compuestos de tipo oxatiazina**

30 Prioridad:
07.04.2016 US 201662319675 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.02.2021

73 Titular/es:
**GEISTLICH PHARMA AG (100.0%)
Bahnhofstrasse 40
6110 Wolhusen, CH**

72 Inventor/es:
PFIRRMANN, ROLF W.

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 807 558 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 de preparación de compuestos de tipo oxatiazina

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, procedimientos de preparación de nuevos compuestos y usos de los mismos.

Descripción de la técnica antecedente

15 Los compuestos de tipo oxatiazina se conocen por el documento WO 2013/190355, la Patente de los Estados Unidos No. 3,202,657 y la Patente de los Estados Unidos No. 3,394,109.

20 Sigue existiendo la necesidad en la técnica de procedimientos más eficientes y seguros para hacer que tales compuestos proporcionen compuestos con una actividad antineoplásica y antimicrobiana más potente, menos toxicidad y efectos secundarios, y menos resistencia al tratamiento por células tumorales o microbianas.

Sumario de la invención

25 De acuerdo con la presente invención, se describen procedimientos más eficientes y seguros para fabricar nuevos compuestos de tipo oxatiazina, compuestos útiles para fabricar compuestos de tipo oxatiazina y sus usos.

Descripción detallada de la invención

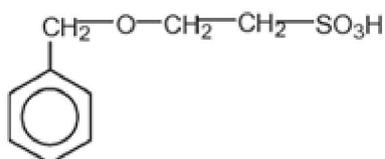
30 Según ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a procedimientos y compuestos altamente eficientes y seguros de preparación de compuestos tipo oxatiazina en etapas, y derivados de los mismos. Los procedimientos de fabricación y uso de compuestos tipo oxatiazina (nombres IUPAC: tetrahidro-1,4,5-oxatiazindioxid-4,4, o 1,4,5-oxatiazandioxido-4,4) se describen en el documento WO 2016/0989054.

35 Los compuestos de tipo oxatiazina y derivados de los mismos según ciertas realizaciones de la presente invención tienen actividades antineoplásicas, actividades antimicrobianas y/u otras actividades.

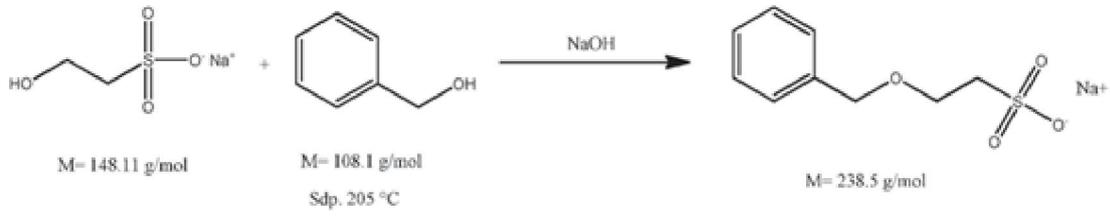
40 Los procedimientos de fabricación de compuestos de tipo oxatiazina y derivados de los mismos según ciertas realizaciones de esta invención proporcionan métodos ventajosos para fabricar compuestos que tienen actividades antineoplásicas, actividades antimicrobianas y/u otras actividades. En ciertas realizaciones, los compuestos de tipo oxatiazina y derivados de los mismos son útiles, entre otros, en el tratamiento de cánceres y tumores en un sujeto, tal como un paciente humano. De acuerdo con lo anterior, en ciertas realizaciones, la presente invención también se refiere al tratamiento de cánceres y tumores usando compuestos descritos en este documento. Cánceres tales como los cánceres del sistema nervioso central que incluyen glioblastoma, glioma, neuroblastoma, astrocitoma y meningitis carcinomatosa, cáncer de colon, cáncer rectal y cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, mesotelioma, melanoma, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de cuello uterino, cáncer cardíaco, cáncer de vesícula biliar, cáncer de piel, cáncer de huesos, cánceres de cabeza y cuello, leucemia, linfoma, linfosarcoma, adenocarcinoma, fibrosarcoma y metástasis de los mismos, por ejemplo, son enfermedades contempladas para el tratamiento según ciertas realizaciones de la invención. Los tumores resistentes a fármacos, por ejemplo, un tumor resistente a múltiples fármacos (MDR), también son útiles en ciertas realizaciones que usan los compuestos de la invención, que incluyen tumores resistentes a fármacos que son tumores sólidos, tumores no sólidos y linfomas. Actualmente se cree que cualquier célula neoplásica se puede tratar usando los métodos descritos en este documento.

55 En ciertas realizaciones, los compuestos de ejemplo y procedimientos de preparación de compuestos de la invención incluyen lo siguiente:

Hacer reaccionar el ácido isetiónico o una sal del mismo con alcohol bencílico para producir un compuesto que tiene la estructura



60 o una sal del mismo. Por ejemplo, un procedimiento puede incluir:



5 En la reacción anterior, la sal sódica del ácido isetiónico se hace reaccionar con alcohol bencílico en presencia de pellas de catalizador de NaOH (99%) para producir el compuesto 2260 y agua. La reacción es altamente eficiente y segura. La reacción de la presente invención evita los olores nocivos y la irritación causados por el uso de reactivos tales como cloruro de bencilo y/o sodio elemental.

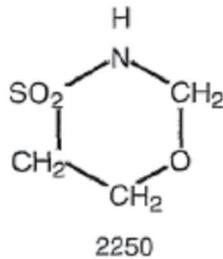
10 Era inesperado que se pudiera lograr una alta pureza y rendimiento usando la reacción de esta divulgación. Esta divulgación describe un procedimiento que es comercialmente útil para producir lotes grandes, por ejemplo, 100-200 kg, con alto rendimiento, baja toxicidad y económicamente.

15 En ciertas realizaciones, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 200 °C o menos, por ejemplo, 160-190 °C o 170-180 °C. La temperatura se puede reducir al vacío, por ejemplo, 130-140 °C a 100 mmHg.

En ciertas realizaciones, el tiempo de reacción es de 30 minutos a 5 horas incluyendo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 horas o una fracción del mismo.

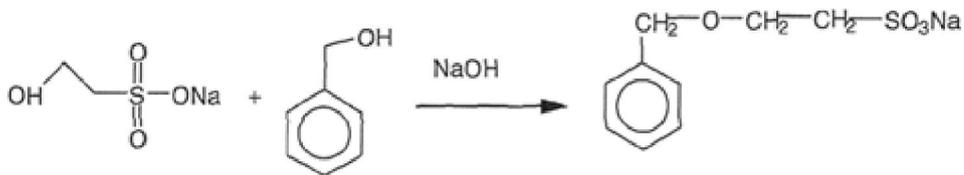
20 Los compuestos pueden estar en forma cristalina, por ejemplo, después de la cristalización y/o recristalización en un alcohol, cetona, éster o una combinación de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden cristalizar y/o recristalizar en un alcohol tal como etanol.

Síntesis de 2250

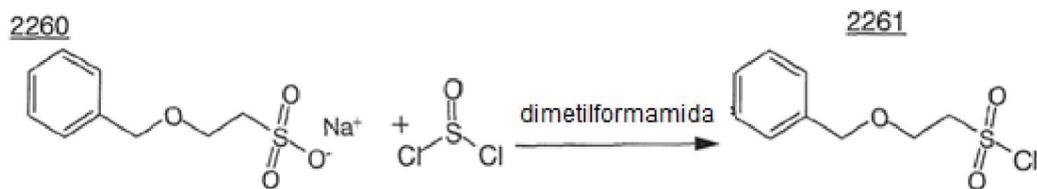


25 Síntesis A

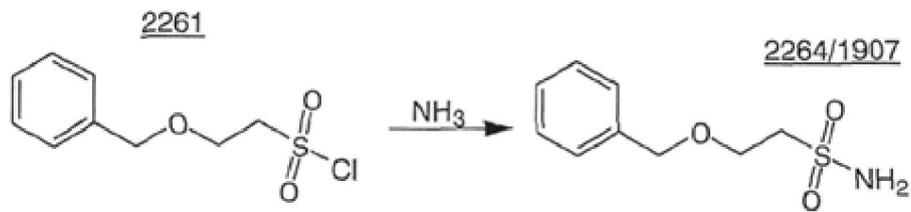
Etapa 1)



30 Etapa 2)

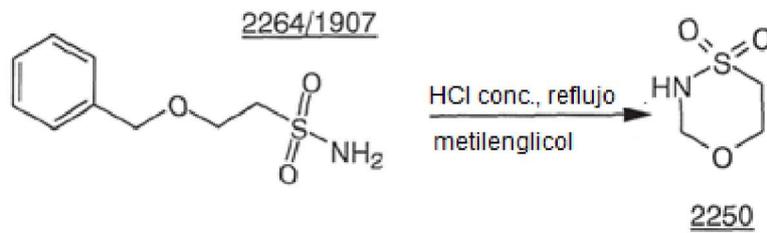


Etapa 3)



y

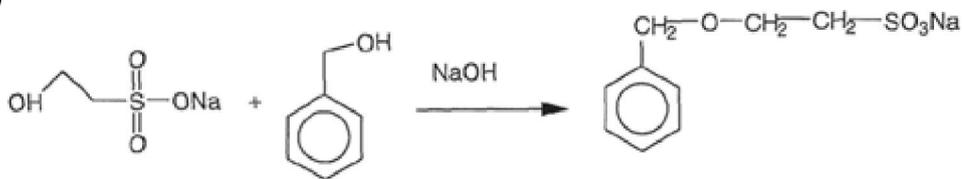
Etapa 4)



5

Síntesis B

Etapa 1)

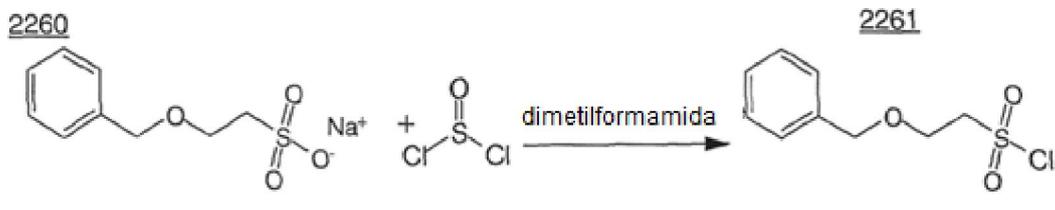


10

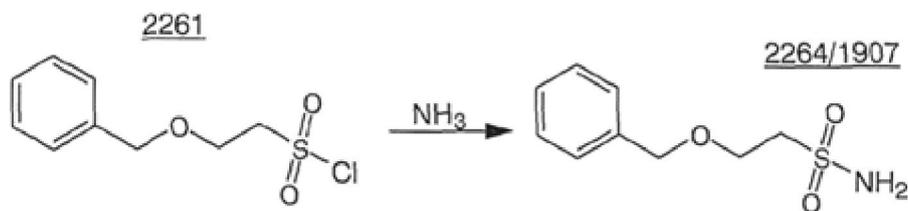
Exceso de alcohol bencílico por destilación de agua a vacío (por ejemplo, a aproximadamente 140 °C y aproximadamente 100 mmHg de vacío);

Etapa 2)

15



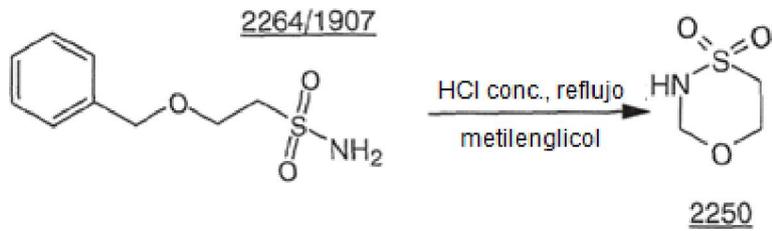
Etapa 3)



y

20

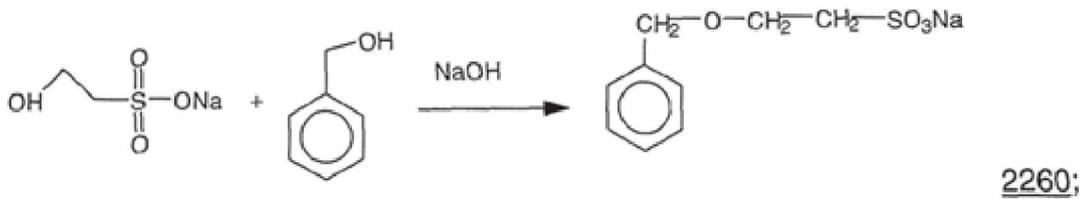
Etapa 4)



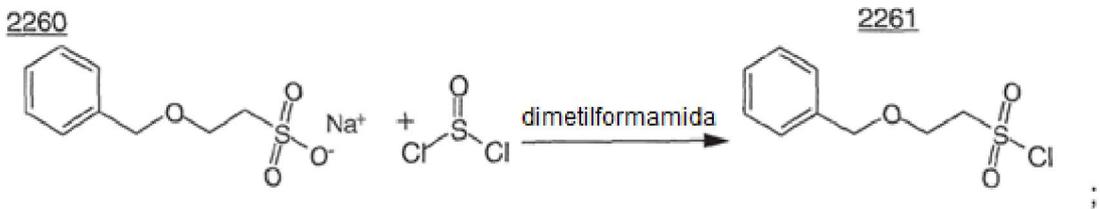
Síntesis C

Etapa 1)

5

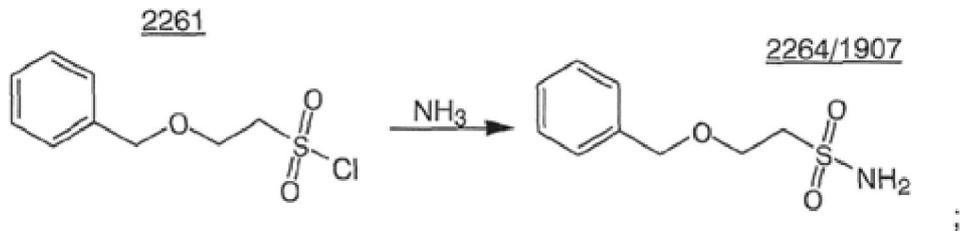


Etapa 2)



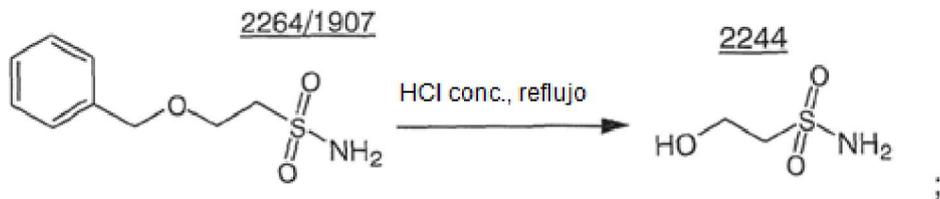
10

Etapa 3)



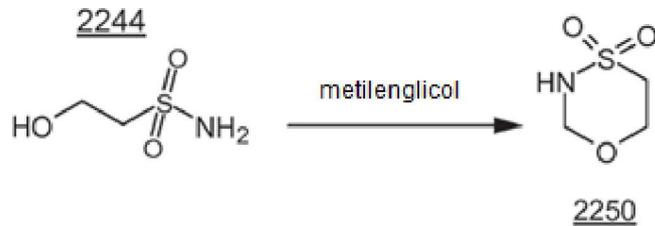
Etapa 4)

15



y

Etapa 5)

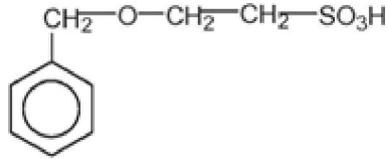


20

Más específicamente, la presente divulgación se refiere a los materiales, productos y métodos descritos a continuación. Esta invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que son meramente ilustrativos y no deben considerarse como limitativos del alcance de la invención o de la manera en que se puede llevar a la práctica.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento que comprende hacer reaccionar el ácido isetiónico o una sal del mismo con alcohol bencílico para producir un compuesto que tiene la estructura

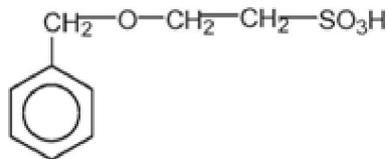


o una sal del mismo.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende el uso de hidróxido de sodio como catalizador.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la sal del ácido isetiónico es la sal sódica del ácido isetiónico.

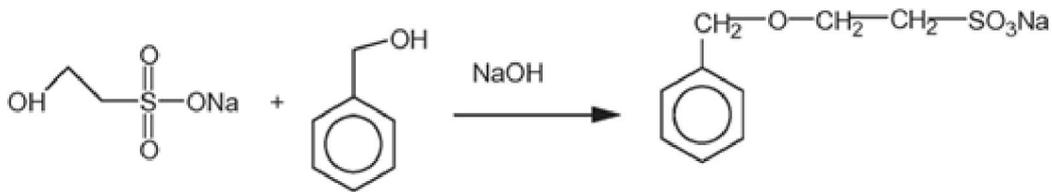
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que



se produce.

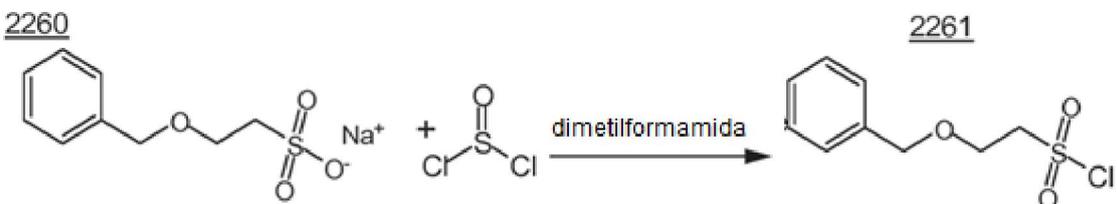
5. Un procedimiento de preparación del compuesto 2250 que comprende las siguientes etapas de reacción:

a)



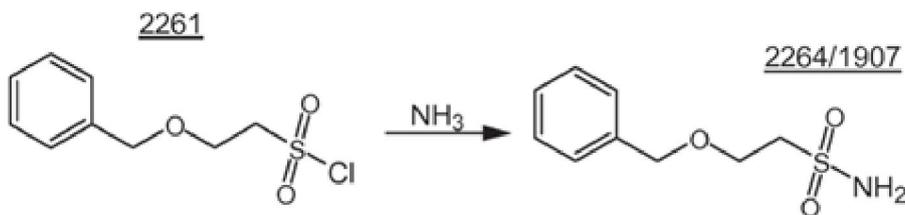
2260;

b)



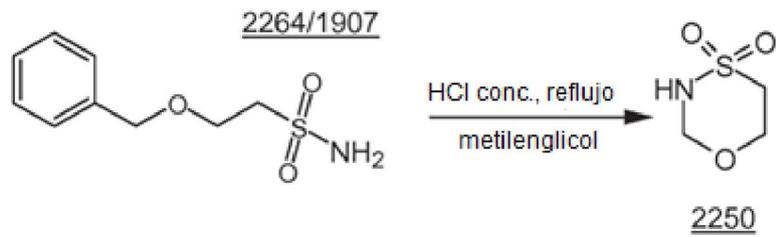
;

c)

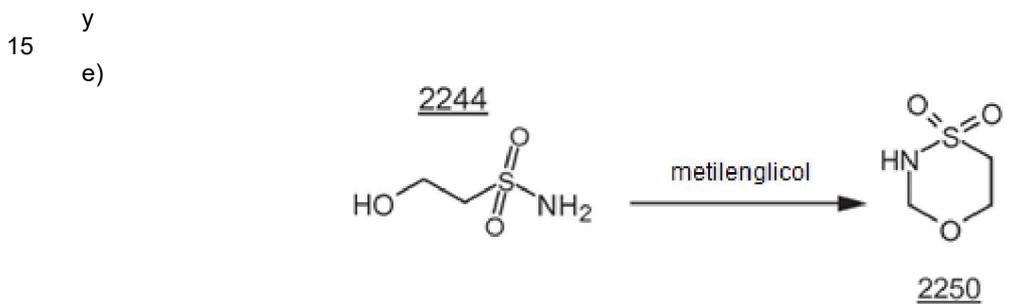
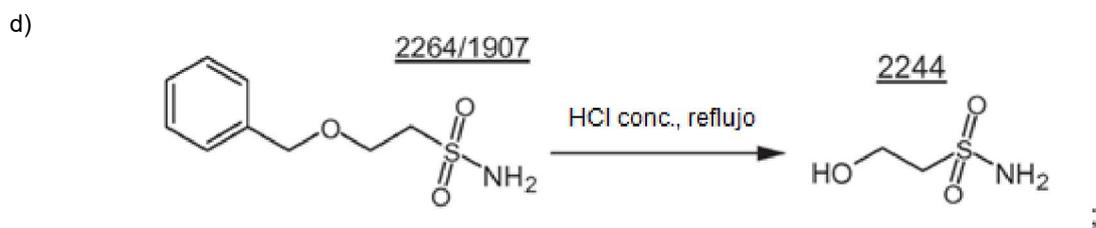
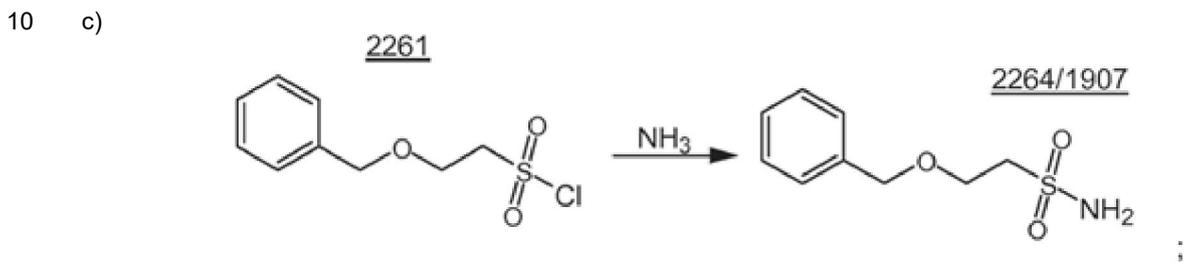
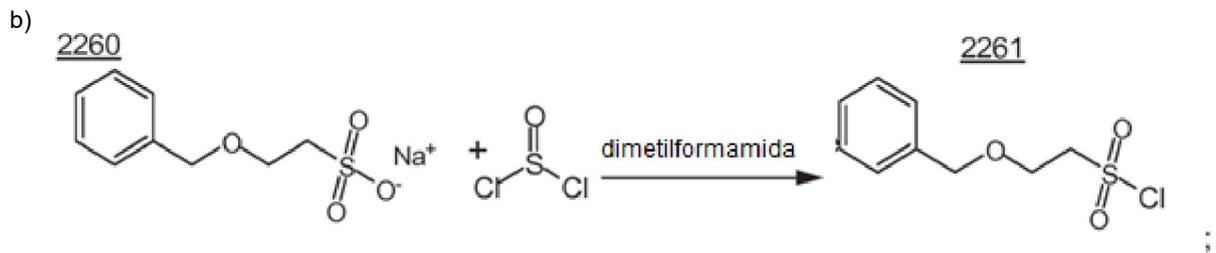
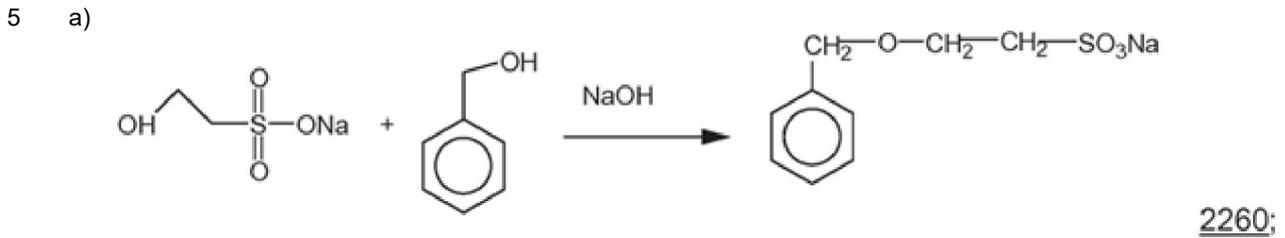


;

d)



6. Un procedimiento de preparación del compuesto 2250 que comprende las siguientes etapas de reacción:



20 7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha reacción se realiza a una temperatura entre 160 °C y 190 °C.

8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha reacción se realiza a una temperatura entre 170 °C y 180 °C.

5 9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha reacción se realiza a una temperatura entre 130 °C y 140 °C al vacío.