

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 903**

51 Int. Cl.:
C07C 319/20 (2006.01)
C07C 323/03 (2006.01)
C07C 335/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02765080 .3**
96 Fecha de presentación: **03.10.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1436256**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2004**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE ALGUNOS MONOSULFUROS SUSTITUIDOS CON HALÓGENO Y SUS EQUIVALENTES DE HIDROXI-MONOSULFURO O BROMURO DE ISOTIOURONIO COMO INTERMEDIOS.**

30 Prioridad:
05.10.2001 GB 0123961

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.11.2011

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:
WARREN, Kenneth, Edwin, Herbert y
KANE, Anne, Margaret, Lamont

74 Agente: **de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 368 903 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 algunos monosulfuros sustituidos con halógeno y sus equivalentes de hidroxi-monosulfuro o bromuro de isotiouronio como intermedios

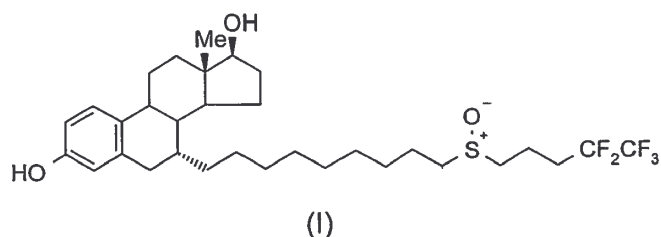
5 La invención se refiere a un nuevo procedimiento útil en la preparación de intermedios de compuestos farmacéuticos tales como fulvestrant, y a nuevos productos intermedios para usar en el procedimiento.

El documento US 4659516 describe un grupo de derivados esteroideos que tienen actividad antiestrogénica.

10 Fulvestrant (Faslodex™, ZD9238, ICI 182,780) (Wakeling AE. J. Steroid Biochemistry 1990c; 37: 771-5, Wakeling AE, et al. J. Endocrinology 1987; 112: R7-10 and Wakeling AE et al. J. Steroid Biochemistry 1988; 3: 141-7) es un ejemplo particular de tales derivados esteroideos y es el primero en una nueva clase de potentes antiestrógenos puros que está completamente libre de la actividad agonista parcial, similar a la estrogénica, asociado a antiestrógenos disponibles actualmente, como el tamoxifeno.

15 Fulvestrant ha demostrado ya eficacia en un ensayo en fase II realizado en mujeres cuyo cáncer de pecho ha progresado siguiendo una terapia con tamoxifeno (Howell et al., The Lancet, 1995, 345. 29-30). Fulvestrant tiene un nuevo mecanismo de acción, descrito como un regulador descendente de receptores estrogénicos, con evidencia clara de actividad antitumoral en cáncer avanzado de pecho.

El nombre químico para fulvestrant es 7-alfa-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol y éste se representa con la fórmula (I).



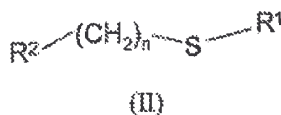
20 En el documento US 4659516, columna 4 y siguientes, se describe una ruta de procedimiento para la preparación de compuestos de tipo similar a fulvestrant. En el Esquema 1 se describe un compendio del procedimiento general como se aplicaría a la preparación de fulvestrant. En Bowler J. (co-inventor de la patente US 4659516) Steroids (1989) 71-99 también se describe una ruta de procedimiento, que es una ruta similar a la mostrada en el Esquema 1 a continuación en la presente memoria.

25 Los solicitantes han encontrado una ruta mejorada a este compuesto que es el objeto de la solicitud británica de patente No. 0025211.3 en tramitación con la presente y que se resume en el Esquema 2 a continuación en la presente memoria. Un material de partida usado en el procedimiento es sulfuro de 9-bromononil-4,4,5,5,5-pentafluoropentilo. Este material se conoce del ejemplo de WO93/06124, en donde se describe su preparación en el Ejemplo 4 en la página 11. La ruta usada para preparar el compuesto en ese caso implicaba el acoplamiento de 9-bromononanol a 4,4,5,5,5-pentafluoropentilmercaptano.

30

Los solicitantes han encontrado en particular rutas mejoradas para estos compuestos.

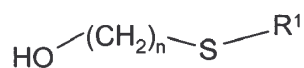
De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto intermedio de fórmula (II)



35 en donde n un número entero de 3 a 14;

R¹ es haloalquilo C₁-C₁₀;

y R² es un grupo halo; comprendiendo el procedimiento la halogenación de un compuesto de fórmula (III)



(III)

en donde n y R¹ son como se definen anteriormente.

Adecuadamente R² es bromo, cloro, flúor o iodo, pero es preferiblemente bromo. Así, la halogenación es una reacción de bromación. Esto se realiza adecuadamente usando un agente halogenante, y particularmente un agente de bromación, en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo a temperaturas moderadas de 0-40 °C y preferiblemente a aproximadamente 20 °C. Los disolventes orgánicos tales como acetonitrilo usados en la reacción de halogenación deberían estar preferiblemente secos (<0,1 % p/p de agua), para evitar la descomposición del agente halogenante.

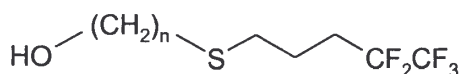
Un agente de bromación particularmente adecuado para uso en la reacción es dibromotriphenilfosforano, que se prepara adecuadamente por adición de bromo a trifenilfosfina en un disolvente orgánico, preferiblemente el mismo disolvente al usado en la reacción de bromación. Así, un ejemplo particular de un disolvente es acetonitrilo. Preferiblemente se usan cantidades equimolares de trifenilfosfina y bromo.

Cualquier exceso de agente de bromación que queda después de la reacción de halogenación es consumido adecuadamente con agua durante el procesado para proporcionar óxido de trifenilfosfina y bromuro de hidrógeno. En particular, esto se efectúa añadiendo agua a la mezcla de reacción y un exceso significativo de una base débil tal como trietilamina. Preferiblemente se añaden al menos 1,5 equivalentes de base, para asegurarse que se neutraliza tanto el HBr producido como un producto secundario de la bromación como el HBr resultante de la descomposición de cualquier exceso de agente de bromación. Una vez que esto se ha conseguido, la mezcla se puede concentrar mediante destilación, preferiblemente a presión reducida para asegurarse que la temperatura no da como resultado la descomposición del producto deseado. En el caso del bromuro de Fulvestrant, esto es adecuadamente por debajo de 40 °C.

El producto se extrae adecuadamente de esta mezcla de procesado mediante extracción en un disolvente de bajo punto de ebullición tal como isohexano. La extracción se efectúa adecuadamente a temperaturas por encima de 20 °C para evitar que cristalice la trifenilfosfina. Sin embargo, adecuadamente la temperatura se mantiene por debajo de 40 °C para evitar la descomposición del bromuro de Fulvestrant en particular. Después de lavar con por ejemplo acetonitrilo y/o acetonitrilo acuoso, a continuación se puede eliminar el disolvente del producto mediante concentración, por ejemplo usando destilación a presión reducida, de manera que se asegure que la temperatura máxima del lote no exceda 60 °C.

Los compuestos de fórmula (II) obtenidos usando este método se pueden someter a purificación adicional usando métodos convencionales antes de usarse como material de partida para la preparación de compuestos tales como fulvestrant. Los métodos adecuados incluyen destilación, en particular destilación a presión reducida, por ejemplo usando un evaporador de película agitada.

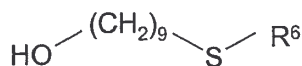
Los ejemplos particulares de los compuestos de fórmula (III) son aquellos en los que R¹ es un grupo de fórmula -(CH₂)₃CF₂CF₃. Tales compuestos son así de fórmula (IIIA)



(IIIA)

donde n es como se ha definido anteriormente, y en particular es 9.

Un grupo adicional particular de compuestos de fórmula (III) son compuestos de fórmula (IIIB)

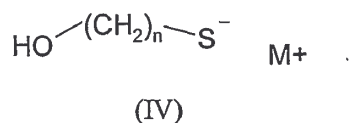


(IIIB)

donde R⁶ es halo-alquilo C₁₋₁₀.

ES 2 368 903 T3

Los compuestos de fórmula (IIIA) y (IIIB) son nuevos y por lo tanto forman un aspecto adicional de la invención. Los compuestos de fórmula (III) incluyendo (IIIA) y (IIIB) se pueden preparar por métodos convencionales. Se preparan adecuadamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



- 5 donde n es como se define en relación a la fórmula (II) y M⁺ es un ión metálico, en particular un ión de metal alcalino tal como sodio o potasio y preferiblemente sodio, con un compuesto de fórmula (V)



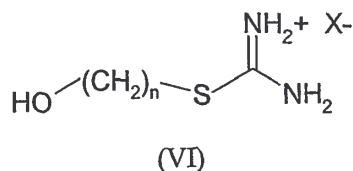
donde R¹ es como se ha definido anteriormente en relación a la fórmula (II) y Z es un grupo saliente.

- 10 Los grupos salientes adecuados Z son grupos convencionales tales como halo, mesilato y tosilato, pero en una realización particularmente preferida, Z es un grupo mesilato.

La reacción se efectúa a temperatura elevada, por ejemplo de 30 a 75 °C, y preferiblemente a temperatura de reflujo del disolvente, en presencia de una base fuerte tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio. Adecuadamente se incluye un exceso del compuesto de fórmula (V) en la mezcla de reacción para asegurar que el compuesto de fórmula (IV) se consume en la reacción.

- 15 Los compuestos de fórmula (III) se recuperan adecuadamente de la mezcla de reacción después de un procedimiento de procesamiento que implica lavados, en particular que emplean agua, y destilación para eliminar el disolvente orgánico que queda.

Los compuestos de fórmula (VI) se preparan adecuadamente in situ haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



20

donde n es como se define anteriormente en relación con la fórmula (II), y X es un ión haluro, en particular bromuro, con una base. Adecuadamente la reacción se efectúa en un disolvente acuoso. Las bases particulares para uso en la reacción son bases fuertes tales como los hidróxidos de metales alcalinos, en particular hidróxido de sodio. La base está adecuadamente presente en un exceso considerable, por ejemplo 6 equivalentes. Se emplean adecuadamente temperaturas elevadas, por ejemplo de 40-75 °C.

25

El compuesto de fórmula (V) se prepara adecuadamente cuando se requiere para usarse, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



donde R¹ es como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula (VIII)



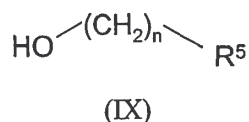
30

donde Z es como se define en relación con la fórmula (V) y R⁷ es haluro tal como cloruro. La reacción se efectúa adecuadamente en presencia de una base débil tal como trietilamina. Ejemplos particulares de los compuestos de fórmula (VIII) son haluros de mesilo tal como cloruro de mesilo. En este caso, la reacción se efectúa adecuadamente en ausencia sustancial o completa de agua y alcoholes, que

ES 2 368 903 T3

hidrolizarían el haluro de mesilo. Preferiblemente se incorpora en la mezcla de reacción un ligero exceso de haluro de mesilo. Se emplean temperaturas moderadas, por ejemplo de 0-30°C y convenientemente de aproximadamente 20°C.

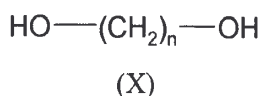
5 Se preparan convenientemente compuestos de fórmula (VI) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



10 donde R⁵ es halo tal como cloro, bromo, flúor o iodo y preferiblemente bromo, con tiourea. La reacción se efectúa adecuadamente en un disolvente orgánico tal como tolueno, y/o alcohol tal como isopropanol. Se emplean temperaturas elevadas, por ejemplo de 50-100°C y convenientemente la temperatura de reflujo del disolvente. Adecuadamente, se añade a la mezcla de reacción un poco menos de un equivalente de tiourea para asegurar que no queda en el producto, ya que puede dar lugar a compuestos intermedios no deseados después en el procedimiento.

15 Los compuestos de fórmula (VI) se extraen adecuadamente de la mezcla de reacción por filtración. A continuación el producto se puede secar, a pesar de que en algunos casos no es deseable el secado completo ya que algunos de estos productos pueden tener tendencia a ser sólidos en polvo. Puede ser más fácil manejar estos como pastas húmedas a escala de planta (o de producción).

Los compuestos de fórmula (IX) son compuestos conocidos y se pueden preparar por rutas convencionales. Sin embargo, los solicitantes han encontrado que, cuando R⁵ es un grupo bromo preferido, se prepara adecuadamente haciendo reaccionar el diol correspondiente de fórmula (X)



20 con bromuro de hidrógeno. Para asegurar una producción eficaz del producto de monobromo deseado de fórmula (IX), la cantidad de bromuro de hidrógeno está adecuadamente presente en al menos 3,0 equivalentes molares para asegurar la reacción completa del diol. Además, la reacción se efectúa adecuadamente en presencia de un disolvente orgánico tal como tolueno, en el que el monobromoalcohol deseado es soluble. Esto da como resultado la partición del producto deseado en la fase orgánica y así previene la formación de una cantidad significativa del producto de sobre-bromación.

25 En particular en los compuestos anteriores (II), (III), (V), (V) y (VII), R¹ es un grupo de fórmula - (CH₂)₃CF₂CF₃.

Ejemplos adecuados de n son números enteros de 6 a 12 y particularmente 9.

30 La invención se ilustra mediante el ejemplo siguiente, que se resume en el Esquema 3 a continuación en la presente memoria.

Ejemplo 1

Preparación de Isotio Fulvestrant (Véase el Esquema 3) Etapa 1

35 1,9-Nonanodiol (1,0 eq mol) se convirtió en 9-bromononilalcohol (0,95 eq mol) por tratamiento con 48% de ácido bromhídrico (3,0 eq mol) en tolueno (11,8 vol rel). Los reactivos se calentaron a reflujo (93°C) durante 7 horas para completar la reacción, después se enfriaron a 75°C. La fase acuosa se separó y la disolución de tolueno se lavó con agua (0,89 vol rel) a 75°C. La fase orgánica se concentró después por destilación (a 4,75 vol rel) y se añadió más tolueno (1,14 vol. rel).

40 La disolución de 9-bromononilalcohol en tolueno se añadió a una disolución de tiourea (0,95 eq mol) en isopropanol (2,52 vol rel) a 70°C. Los reactivos se calentaron a reflujo (□84°C) durante 20 horas para completar la formación del bromuro de isotiouronio. La mezcla se enfrió a 0 a -5°C, después el producto se aisló por filtración y se lavó con disolvente 30 (2,0 vol rel). {El disolvente 30 es un disolvente hidrocarbonado no aromático, con un punto de ebullición de aproximadamente 120°C, disponible de

ES 2 368 903 T3

Multisol Limited, Cheshire, GB). El producto se secó con nitrógeno frío hasta una resistencia de pasta de aproximadamente 95%. El rendimiento de Isotio de Fulvestrant es típicamente de 90%.

Preparación de Alcohol de Fulvestrant

Etapas 2

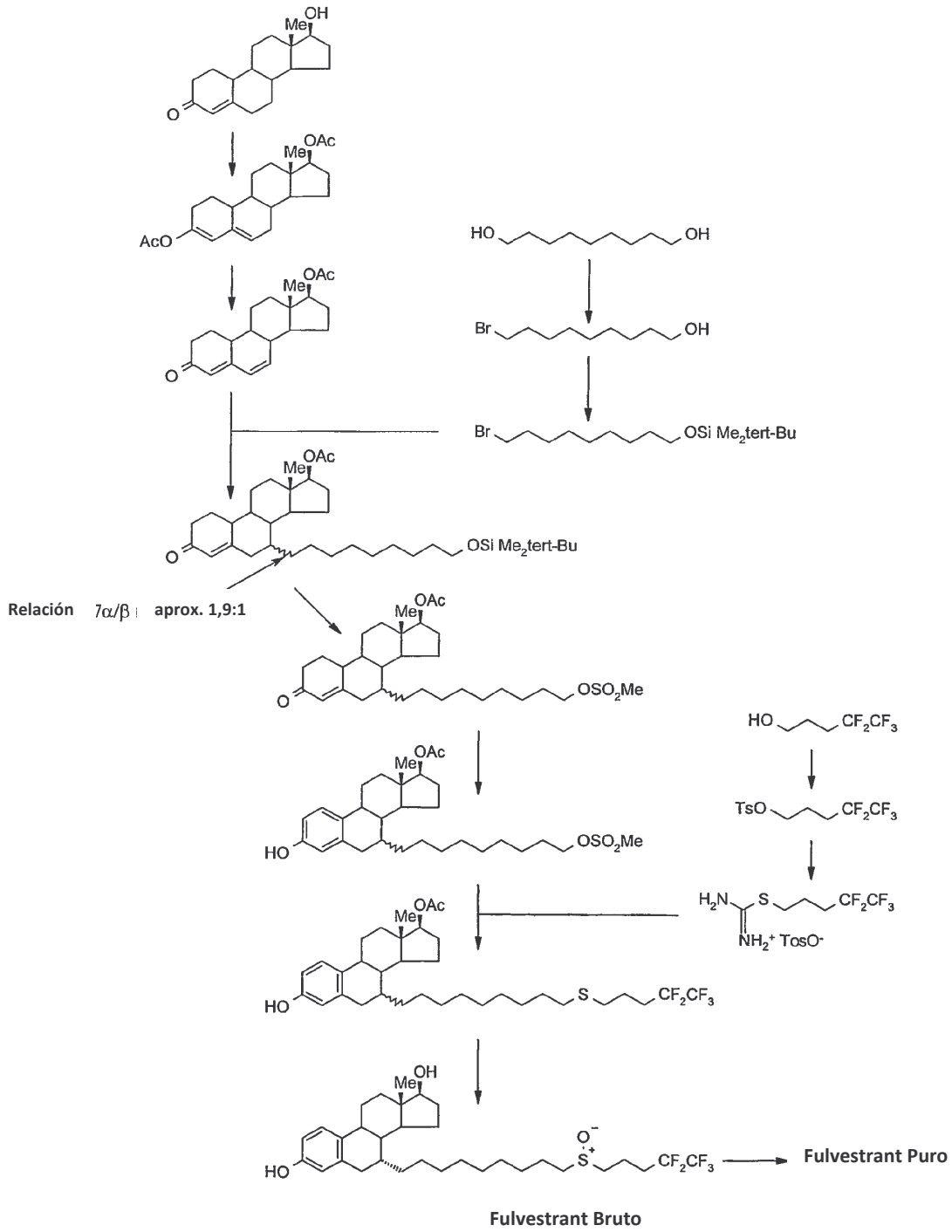
- 5 Se añade una disolución de cloruro de mesilo (1,25 eq mol) en acetonitrilo (1,5 vol rel) a pentafluoropentanol (1,10 eq mol) y trietilamina (1,40 eq mol) en acetonitrilo (2,0 vol rel) a 20°C. La mezcla se mantuvo durante 30 minutos para completar la mesilación. Se añadió a 40°C una disolución de Isotio (1,0 eq mol) en agua (3,0 vol rel) seguido de líquido cáustico al 47 %p/p (6,0 eq mol). La mezcla se calentó a reflujo (75°C) durante 8 horas para completar la reacción. Se separó la capa inferior a 40°C.
- 10 Se añadió disolvente 30 (5,0 vol rel) y el extracto orgánico se lavó con agua (1,0 vol rel) y después con ácido clorhídrico acuoso (1,25 eq mol) y agua (1,0 vol rel) (todas las separaciones a 40°C). La disolución de disolvente 30 se calentó y se recogió una pequeña cantidad de destilado (600 mbar, a temperatura de lote de 85°C). La mezcla se enfrió a 10 °C para cristalizar el producto, que se aisló por filtración y se lavó con disolvente 30 (2,0 vol rel). El Alcohol de Fulvestrant (pf 40-42°C) se secó a 25°C. El rendimiento de Bromuro de Fulvestrant es típicamente de aproximadamente 80%.
- 15

Etapas 3

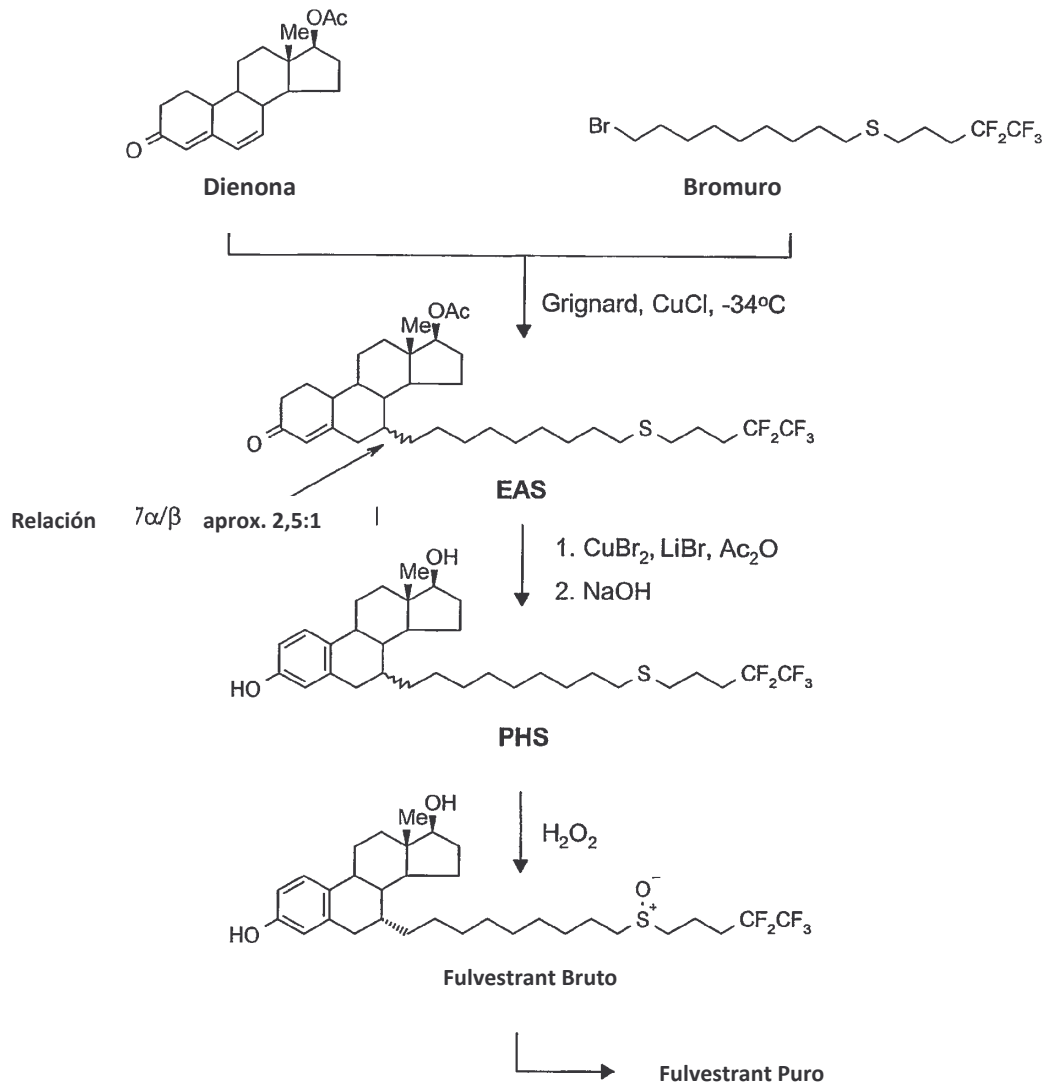
Preparación de Bromuro de Fulvestrant

- 20 Se preparó dibromotrifetilfosforano añadiendo bromo (1,25 eq mol) a una suspensión de trifetilfosfina (1,25 eq mol) en acetonitrilo seco (2,25 vol rel) a 20°C. La mezcla se agitó durante 1 hora para completar la reacción. Se preparó a 35°C una disolución de alcohol de la etapa 2 (1,0 eq mol) en acetonitrilo (2,5 vol rel), después se añadió al agente de bromación a 20°C. La mezcla se mantuvo a 20°C durante 1 hora para completar la reacción. Se añadieron trietilamina (1,6 eq mol) y agua (1,0 vol rel) y la mezcla se concentró mediante destilación (200 mbar). El producto se extrajo en isohexano (4,0 vol rel) a 30°C, se lavó dos veces con acetonitrilo acuoso (2x 2 vol rel de 1:1 MeCN: agua) y una vez con acetonitrilo (0,5 vol rel) a 30°C. La eliminación del disolvente por destilación a vacío (con una temperatura de lote que no excede 60°C) proporciona el producto como un aceite. El rendimiento de Bromuro de Fulvestrant es típicamente de aproximadamente 85%.
- 25

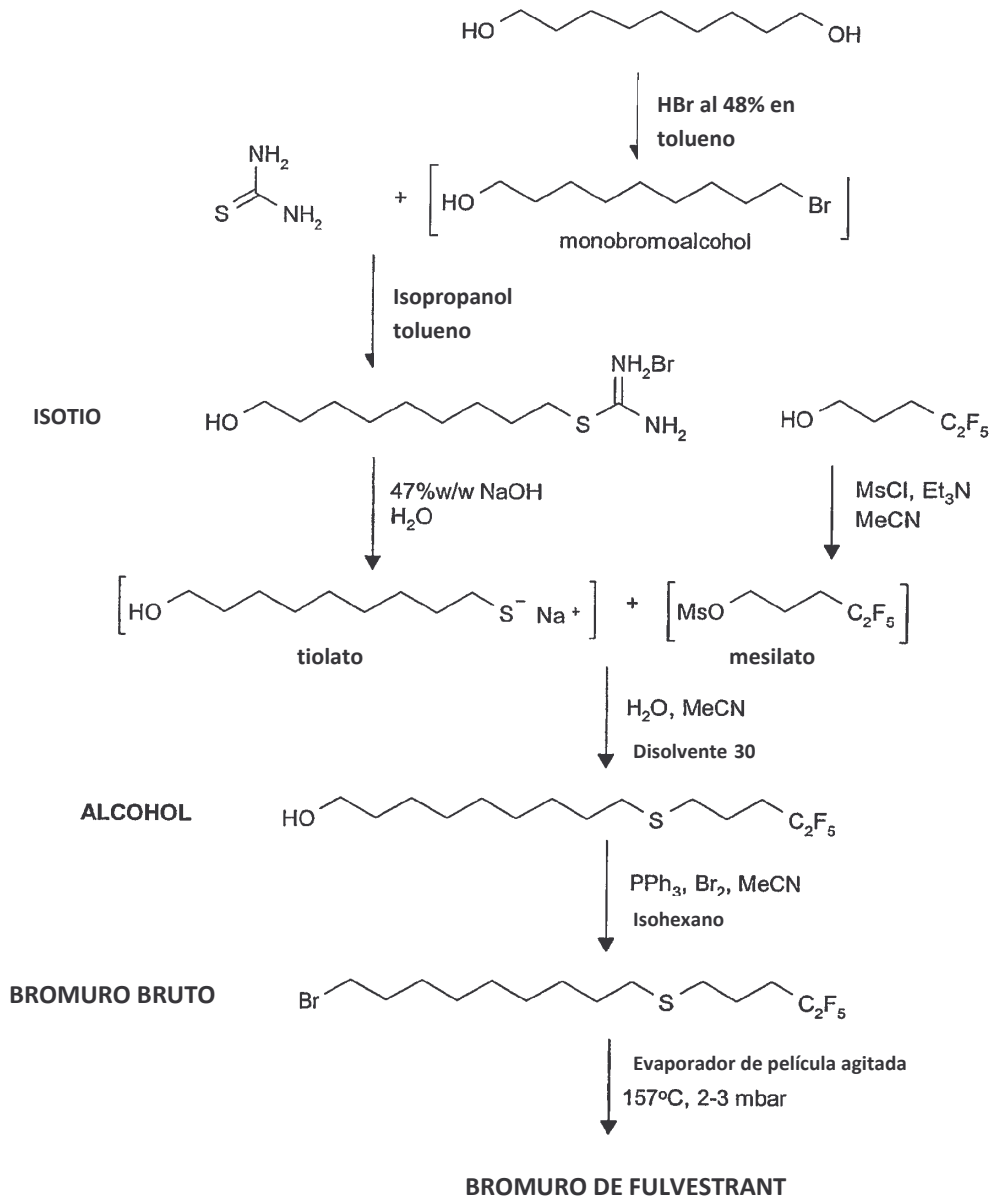
Esquema 1



Esquema 2

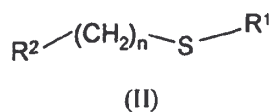


Eschema 3



REIVINDICACIONES

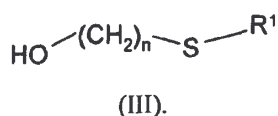
1. Un procedimiento para preparar un compuesto intermedio de fórmula (II)



en donde n un número entero de 3 a 14;

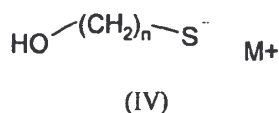
5 R¹ es haloalquilo C₁-C₁₀;

y R² es un grupo halo; comprendiendo el procedimiento la halogenación de un compuesto de fórmula (III)



2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R² es bromo.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (III) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



donde n es como se define en relación con la fórmula (II) y M⁺ es un ión metálico con un compuesto de fórmula (V)

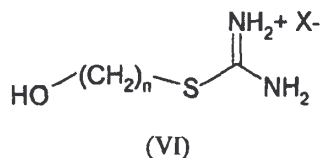


15 donde R¹ es como se ha definido anteriormente en relación a la fórmula (II) y Z es un grupo saliente.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en donde Z es un grupo mesilato.

5. Un procedimiento según la reivindicación 3 o 4, en donde M⁺ es un ión metálico alcalino.

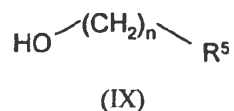
6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde el compuesto de fórmula (IV) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



20

donde n es como se ha definido en la reivindicación 1, y X es un grupo bromo, con una base.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto de fórmula (IV) en donde n es 9 se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX)

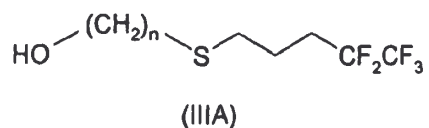


en donde n es 9 y R⁵ es halo, con isotiourea.

8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R¹ es un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_3\text{CF}_2\text{CF}_3$.

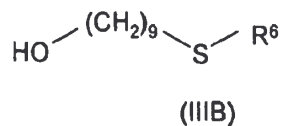
5 9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde n es 9.

10. Un compuesto de fórmula (IIA)



donde n es como se ha definido en la reivindicación 1.

11. Un compuesto de fórmula (IIIB)



10

donde R⁶ es halo-alquilo C₁₋₁₀.

12. Un compuesto según la reivindicación 10 o la reivindicación 11 de fórmula

