

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 609**

51 Int. Cl.:

**C07J 1/00** (2006.01)

**C07J 31/00** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05711473 .8**

96 Fecha de presentación: **14.01.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1709062**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2006**

54 Título: **Exemestano y sus productos intermedios y métodos de preparación de los mismos**

30 Prioridad:  
**16.01.2004 US 536944 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.06.2012**

73 Titular/es:  
**CEDARBURG PHARMACEUTICALS, INC.  
870 BADGER CIRCLE  
GRAFTON WI 53024, US**

72 Inventor/es:  
**KUNNEN, Kevin;  
STEHLE, Nathan, W.;  
WEIS, Scot, W.;  
PASCONE, John, M.;  
PARIZA, Richard, J.;  
VAN ORNUM, Scott, G. y  
ZIZELMAN, Paul**

74 Agente/Representante:  
**Serrat Viñas, Sara**

**ES 2 382 609 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

Exemestano y sus productos intermedios y métodos de preparación de los mismos

5 **Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/536.944 presentada el 16 de enero de 2004.

10 **Declaración referente a investigación financiada por el gobierno federal**

No aplicable.

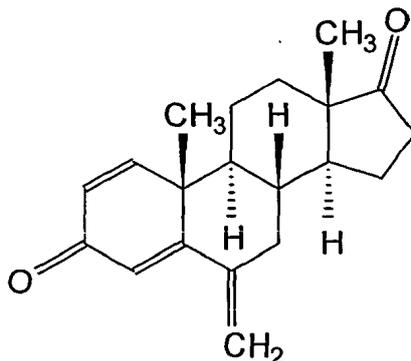
15 **Antecedentes de la invención**

## 1. Campo de la invención

La invención se refiere a métodos de preparación de inhibidores de aromatasa tales como exemestano y sus productos intermedios.

## 20 2. Descripción de la técnica relacionada

La información de productos disponible en línea de la U.S. Food and Drug Administration describe el exemestano como un inhibidor de aromatasa esteroideo, irreversible. El exemestano (que se comercializa como Aromasin®) se describe químicamente como 6-metilenandrosta-1,4-dien-3,17-diona. Su fórmula molecular es  $C_{20}H_{24}O_2$  y su fórmula estructural es tal como sigue:



30 La farmacología clínica en la información de este producto de exemestano establece que el mecanismo de acción para el crecimiento de células de cáncer de mama puede ser dependiente de estrógenos. La aromatasa se describe como la principal enzima que convierte andrógenos en estrógenos en mujeres tanto pre como posmenopáusicas. Se notifica que la principal fuente de estrógenos circulantes en mujeres posmenopáusicas es a partir de la conversión de andrógenos suprarrenales y ováricos (androstenediona y testosterona) en estrógenos (estrone y estradiol) por la enzima aromatasa. La privación de estrógenos a través de la inhibición de la aromatasa se describe como un tratamiento eficaz y selectivo para algunos pacientes posmenopáusicos con cáncer de mama hormonodependiente. El exemestano, como inactivador de aromatasa esteroideo, irreversible que actúa como falso sustrato para la enzima aromatasa, y se procesa para dar un producto intermedio que se une irreversiblemente al sitio activo de la enzima provocando su inactivación. El exemestano reduce las concentraciones de estrógenos circulantes en mujeres posmenopáusicas proporcionando de ese modo un tratamiento para algunos pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente.

45 Las patentes estadounidenses n.ºs 4.808.616 y 4.904.650 describen derivados de 6-alkilidenandrosta-1,4-dien-3,17-diona, tales como exemestano, y métodos de preparación de los mismos. La patente estadounidense n.º 4.876.045 enseña un método de preparación de derivados de 6-metileno de androsta-1,4-dien-3,17-dionas haciendo reaccionar un precursor de 17-hidroxilo con formaldehído y una amina, y luego oxidando el compuesto resultante. La patente estadounidense n.º 4.990.635 enseña un procedimiento para preparar derivados de 6-metileno de androsta-1,4-dien-3,17-dionas haciendo reaccionar androsta-3,5-dien-17-ona con formaldehído y una amina, y luego deshidrogenando el compuesto resultante. El documento DD 264220 da a conocer la deshidratación de 6β-hidroximetil-androst-1,4-dien-3,17-diona en HCl/MeOH para producir exemestano.

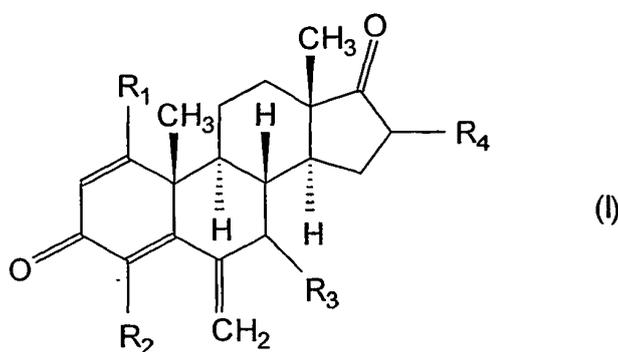
También se describe en la bibliografía la preparación de productos intermedios que pueden ser útiles en la preparación de exemestano. En la patente estadounidense n.º 3.274.176, se describe un procedimiento para

preparar 1,3-dipirrolidil- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ona en el que se somete a reflujo  $\Delta^{1,4}$ -androstadien-3,17-diona con pirrolidina y se recristaliza el residuo en metanol para obtener 1,3-dipirrolidil- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ona. En la patente alemana DD 258820, se prepara 6-hidroximetil-androsta-1,4-dien-3,17-diona a partir de androsta-1,4-dien-3,17-diona mediante 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dien-17-ona. Se agita una disolución de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dien-17-ona en benceno-etanol con formaldehído acuoso (HCHO) hasta que la reacción es completa.

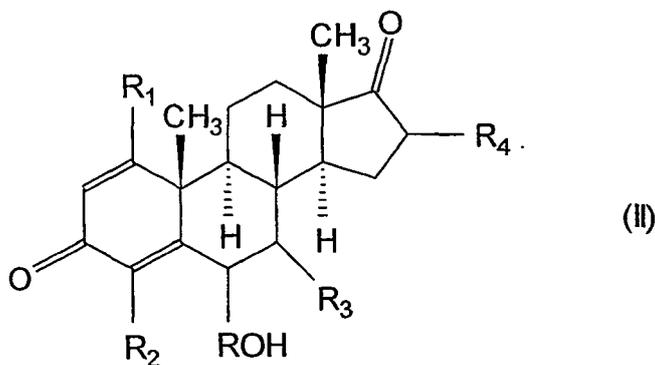
Aunque se han descrito en la técnica diversos métodos y productos intermedios para preparar inhibidores de aromatasa tales como exemestano, hay una necesidad continua de métodos y productos intermedios mejorados para preparar inhibidores de aromatasa tales como exemestano, particularmente en cantidades comerciales con alto rendimiento y alta pureza.

### Sumario de la invención

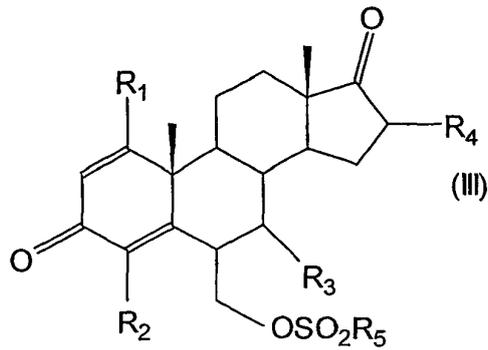
Las necesidades anteriores se satisfacen mediante un método según la invención para preparar un inhibidor de aromatasa de fórmula (I)



en la que cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, independientemente, es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En una forma, el inhibidor de aromatasa es exemestano en el que cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> es hidrógeno. En el método, un compuesto de fórmula (II)

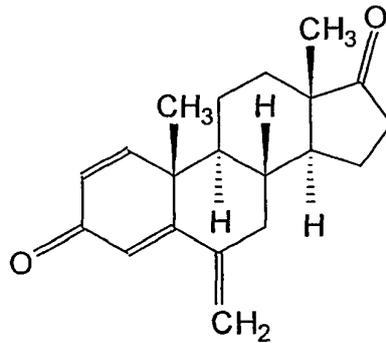


en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> son tal como se definieron anteriormente y R es metileno, se hace reaccionar con un agente de desprotonación y un compuesto de fórmula R<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>X en la que R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y X es halógeno de modo que se obtiene un compuesto de fórmula (III)

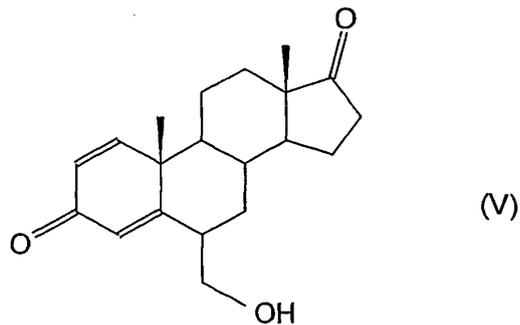


5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  son tal como se definieron anteriormente. El compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar entonces con una base para formar un inhibidor de aromatasa de fórmula (I). Preferiblemente, el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con la base en un disolvente.

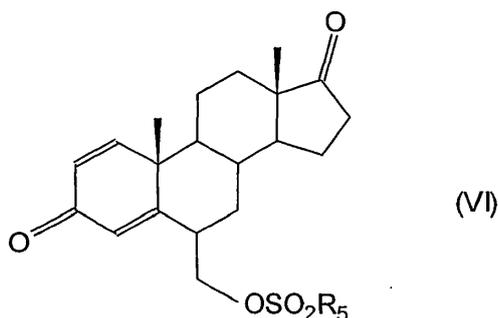
En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para preparar exemestano que tiene la fórmula



10 en el que un compuesto de fórmula (V)

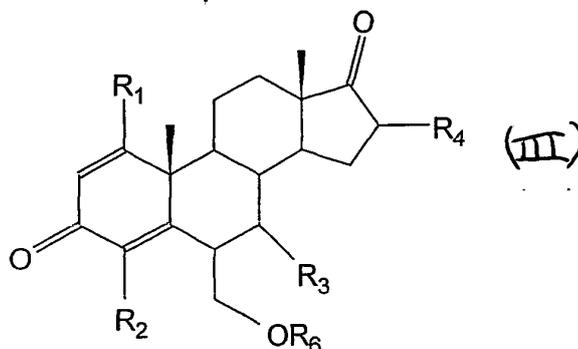


15 se hace reaccionar con un agente de desprotonación y un compuesto de fórmula  $R_5SO_2X$  en la que  $R_5$  es alquilo  $C_1-C_5$  y X es halógeno de modo que se obtiene un compuesto de fórmula (VI)



5 El compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar entonces con una base en un disolvente. En este aspecto de la invención,  $R_5$  es preferiblemente metilo y X es preferiblemente cloro. En una versión de la invención, la base puede ser un hidróxido de metal alcalino, y el disolvente puede ser un alcohol.

Aún en otro aspecto de la invención, se proporciona un producto intermedio útil en la preparación de un inhibidor de aromatasa tal como exemestano. El producto intermedio es un compuesto de fórmula (III):



10 en la que cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , independientemente, es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_1-C_6$ , y  $R_6$  es  $SO_2R_5$  en el que  $R_5$  es alquilo  $C_1-C_5$ . En este producto intermedio, cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  es preferiblemente hidrógeno. Lo más preferiblemente,  $R_5$  es metilo.

15 Una ventaja de la invención es proporcionar métodos y productos intermedios mejorados para preparar inhibidores de aromatasa tales como exemestano en alta pureza y alto rendimiento, particularmente en cantidades comerciales.

20 Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se entenderán mejor tras la consideración de la siguiente descripción detallada, dibujos y reivindicaciones adjuntas.

#### Breve descripción de los dibujos

25 La figura 1 muestra un esquema de reacción para la preparación de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dien-17-ona (EX-1) a partir de (+)-androsta-1,4-dien-3,17-diona (ADD).

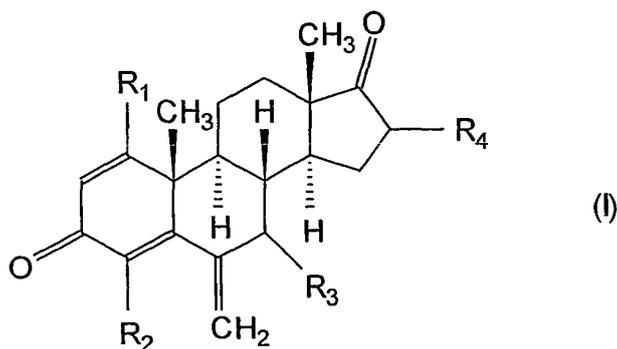
La figura 2 muestra la estructura de androsta-1,4,6-trien-3,17-diona (ATD).

30 La figura 3 muestra un esquema de reacción para la preparación de 6-hidroximetil-androsta-1,4-dien-3,17-diona (EX-2) a partir de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dien-17-ona (EX-1).

La figura 4 muestra un esquema de reacción según la invención para la preparación de exemestano (EX-4) a partir de 6-hidroximetil-androsta-1,4-dien-3,17-diona (EX-2).

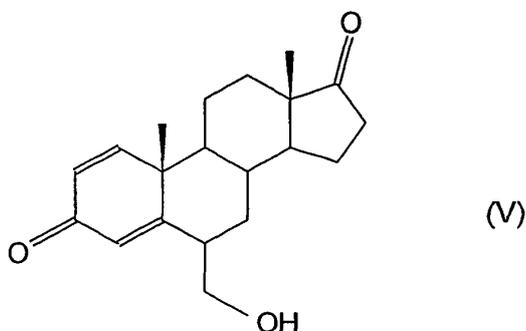
#### 35 Descripción detallada de la invención

Esta invención proporciona un método para preparar un inhibidor de aromatasa de fórmula (I).

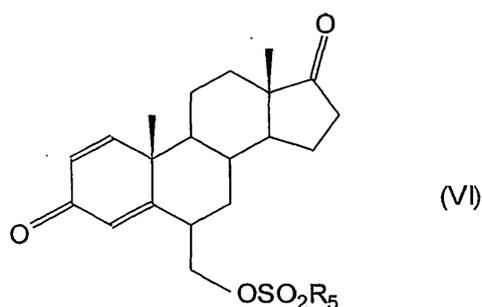


en la que cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , independientemente, es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_1$ - $C_6$ . En una forma, el inhibidor de aromatasa es exemestano en el que cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  es hidrógeno.

5 En un método de ejemplo según la invención en el que el inhibidor de aromatasa es exemestano, un compuesto de fórmula (V)



10 se hace reaccionar con un agente de desprotonación y un compuesto de fórmula  $R_5SO_2X$  en la que  $R_5$  es alquilo  $C_1$ - $C_5$  y X es halógeno de modo que se obtiene un compuesto de fórmula (VI)

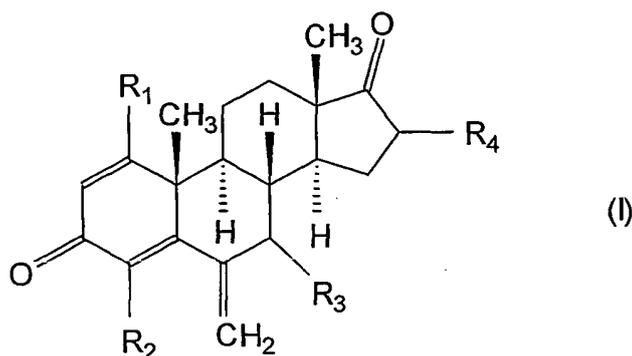


15 El compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar entonces con una base en un disolvente para producir exemestano.

20 Se muestra una versión de este método de la invención en la figura 4. El compuesto de fórmula (V) está marcado como 4 (EX-2) en la figura 4. El compuesto de fórmula (V) se trata con un agente de desprotonación y un compuesto de fórmula  $R_5SO_2X$ , en la que  $R_5$  es alquilo  $C_1$ - $C_5$  y X es halógeno, en un disolvente tal como diclorometano. Temperaturas en el intervalo de 0-35°C funcionan bien. En la versión de la invención mostrada en la figura 4, un agente de desprotonación de ejemplo es trietilamina ( $Et_3N$ ). Se contempla que otras aminas son agentes de desprotonación adecuados, incluyendo otras aminas terciarias y otras trialquilaminas. El compuesto de fórmula  $R_5SO_2X$  en la figura 4 es cloruro de metanosulfonilo (MsCl). Otros haluros de alcanosulfonilo también serían adecuados. El compuesto de fórmula (VI) anterior, en el que  $R_5$  es metilo, se forma entonces como producto intermedio 5 (Ex3) en la figura 4.

30 Refiriéndose todavía a la figura 4, la mezcla de reacción se lava con agua, se diluye con un disolvente (metanol (MeOH) es el ejemplo en la figura 4) y se trata con una base (hidróxido de sodio (NaOH) o hidróxido de potasio

- (KOH) acuoso) son los ejemplos en la figura 4). Los disolventes adecuados incluyen, sin limitación, alcoholes, y las bases adecuadas incluyen, sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos. El cloruro de metileno se retira mediante destilación y la eliminación avanza simultáneamente. Al final de la reacción, se añade agua para finalizar la precipitación del producto y se enfría la disolución. Se aísla el producto, se lava con metanol/agua, agua, se seca y entonces se recristaliza en ACN/agua. Los rendimientos de exemestano (marcado como 6 y Ex4 en la figura 4) tras secar son normalmente del 80 - 90% con purezas del 99,5+% mediante análisis del área de HPLC. Por tanto, el esquema de reacción de la figura 4 muestra un método y un producto intermedio 5 útiles en la formación de exemestano en altos rendimientos con alta pureza.
- El esquema de reacción de la figura 4 también puede modificarse para formar otros inhibidores de aromatasas de fórmula (I).



- en la que cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , independientemente, es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_1$ - $C_6$  con protección adecuada de los grupos sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  en el esquema de reacción.

### Ejemplos

- Los siguientes ejemplos se han presentado con el fin de ilustrar adicionalmente la invención y no pretenden limitar la invención de ningún modo.

#### Ejemplo 1

- Identificación de la impureza principal en ADD

La (+)-androsta-1,4-dien-3,17-diona (ADD) suministrada para el procedimiento contenía una impureza que se identificó como androsta-1,4,6-trien-3,17-diona (ATD) mediante CL-EM y comparación con ATD auténtica (véase la figura 2). Esta impureza se forma presumiblemente mediante sobreoxidación de la ADD deseada durante el procedimiento de producción.

#### Ejemplo 2

- Preparación de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dien-17-ona (EX-1) a partir de (+)-androsta-1,4-dien-3,17-diona (ADD)

Un conjunto de condiciones utiliza (+)-androsta-1,4-dien-3,17-diona (ADD), 12,2 equivalentes de pirrolidina, ácido acético catalítico, etanol desnaturalizado (etanol/metanol 95/5) y tetrahidrofurano al 6-7% (base en volumen de volumen total de etanol y pirrolidina) con calentamiento hasta 30-40°C durante un mínimo de 16 horas. Una vez que el contenido en ADD es inferior al 3% mediante el área de HPLC, se vuelve estático o EX-1 comienza a revertir a ADD, se enfría la mezcla de reacción hasta  $5 \pm 5^\circ\text{C}$ , se recoge y se lava con etanol desnaturalizado frío. Los rendimientos son normalmente del 70 - 80% en una base seca con purezas normalmente del 90 - 95% mediante el porcentaje de área de HPLC. El esquema de reacción se muestra en la figura 1.

Los estudios de variación para la preparación de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dien-17-ona (EX-1) incluían los siguientes: A. Efecto de la pureza de ADD (análisis del porcentaje en peso) sobre la calidad y el rendimiento del producto; B. Temperatura de reacción; C. Estequiometría de la pirrolidina; D. Cantidad de THF; E. Estequiometría del ácido acético; F. Temperatura para el aislamiento de EX-1; G. Tiempo de reposo para la suspensión enfriada de EX-1 antes del aislamiento; H. Disolvente para la preparación de EX-1 y lavado(s) posterior(es); e I. Temperatura de secado para EX-1 aislada.

El uso ADD con un análisis de porcentaje en peso del 92% produjo EX-1 en un rendimiento aislado del 73% y una pureza de HPLC del 95% de área. En comparación, ADD al 99,5% en peso (disponible de Aldrich) proporcionó un 82% de EX-1 con una pureza del 95% de área mediante análisis de HPLC.

5 Con purzas comparables de EX-1 producida con ADD que era del 92 o el 98 por ciento en peso de ADD, se examinó el destino de ATD (principal impureza presente en ADD). Se realizaron dos experimentos: uno usando filtrados a partir del aislamiento de EX-1 (en etanol) y el segundo con una suspensión de EX-1 aislada en etanol. Se trató cada muestra con acetonitrilo, metanol y KOH acuoso en exceso. Tras agitar a temperatura ambiental durante 23 horas, se consumió la mayoría, si no toda, la EX-1 en ambos casos. La hidrólisis de los filtrados de EX-1 produjo una disolución que estaba enriquecida en ATD en relación con ADD. EX-1 sólida en etanol produce ADD con un 0,20% de área de ATD presente tras la hidrólisis básica.

10 La temperatura de reacción para el procedimiento oscila entre 30° y 40°C, y la reacción puede realizarse a una temperatura inferior de 20°C pero requiere más tiempo para su finalización. En condiciones convencionales, la preparación de EX-1 a partir de ADD normalmente lleva aproximadamente 16 - 20 horas. La preparación de EX-1 a 20°C llevó 30 horas hasta que el consumo de ADD se estabilizó y la reacción se consideró completa. El rendimiento era del 74% con una pureza del 95% mediante el porcentaje de área de HPLC. La síntesis de EX-1 a 50-60°C proporcionó el producto en un rendimiento aislado del 84% con una pureza del 86% de área mediante HPLC, lo que

15 satisface el nivel de pureza especificado de > 80%.

La extensión de los intervalos de funcionamiento para la estequiometría de la pirrolidina desde 11,4 hasta 13,1 equivalentes (basándose en la cantidad de ADD) a de 9 a 15 equivalentes demostró ser aceptable para producir EX-1 de muy buena calidad (> 90% mediante el área de HPLC). La preparación de EX-1 con nueve equivalentes de pirrolidina proporcionó la bis-enamina EX-1 deseada con un rendimiento aislado del 77% con una pureza del 94% mediante el porcentaje de área de HPLC. En el extremo superior del intervalo de verificación, 15 equivalentes de pirrolidina produjeron EX-1 con un rendimiento aislado del 65% con una pureza del 93% de área mediante el porcentaje de área de HPLC.

25 Se emplea tetrahidrofurano en el procedimiento de preparación de EX-1 para proporcionar una suspensión agitable de EX-1 en la cristalización del producto deseado tras la siembra y un avance de la reacción suficiente. El intervalo de trabajo para el procedimiento es del 6,6 al 7,2% del volumen combinado de etanol y pirrolidina. El uso de EX-2 y THF al 10% proporcionó mezclas agitables en la siembra y el posterior avance de la reacción, que es un criterio para un intervalo aceptable en este caso. Ambos porcentajes de THF produjeron el producto deseado con un rendimiento aislado del 72% y purzas del 94% de área y del 96% mediante el porcentaje de área de HPLC respectivamente.

30

Se usa ácido acético como catalizador en la formación de EX-1, usándose normalmente de 0,10 a 0,11 equivalentes (en relación con ADD) de ácido. El extremo inferior de la razón de ácido acético, 0,05 equivalentes, proporcionó EX-1 con un rendimiento aislado del 45% con una pureza del 95% mediante el porcentaje de área de HPLC. El extremo superior, 0,50 equivalentes, produjo el producto deseado con un rendimiento aislado del 70% y una pureza del 95% de área mediante análisis de HPLC.

35

La temperatura para el aislamiento de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dien-17-ona (EX-1) a < 0°C o 15°C no tuvo un impacto observable sobre el rendimiento y la pureza del producto. Este estudio del intervalo de verificación determinó que el intervalo de procedimiento de  $5 \pm 5^\circ\text{C}$  es aceptable, pero que se toleran temperaturas ligeramente más calientes o más frías.

40

El procedimiento para preparar EX-1 usado hasta la fecha empleaba etanol como disolvente, lo que ha proporcionado material adecuado para su uso en el procedimiento de exemestano. Dos de las mezclas de etanol desnaturalizado disponibles comercialmente más comúnmente usadas se examinaron en un esfuerzo por reducir el coste (asociado con impuestos para etanol al 100%). El uso de etanol/isopropanol 95/5 produjo EX-1 en un rendimiento aislado del 64% con una pureza del 94% mediante el área de HPLC. Con etanol/metanol 95/5 como disolvente de reacción, se obtuvo EX-1 con un rendimiento aislado del 73% con una pureza del 95% mediante el porcentaje de área de HPLC. En ambos casos, la mezcla de reacción era una suspensión agitable sin problemas observados durante el aislamiento del producto sólido.

45

50

El secado de EX-1 a temperatura ambiental no se investigó ya que la expectativa era que proporcionaría un secado adecuado sólo a tiempos mucho más largos, lo que sería ineficaz. El intervalo de funcionamiento para el procedimiento es de 27 a 43°C, de modo que se seleccionó una temperatura superior para la verificación de 55°C. Se colocó la torta húmeda de EX-1 en un horno de vacío precalentado hasta 55°C. Se obtuvo EX-1 secada con un rendimiento aislado del 70% con una pureza del 93% de área mediante análisis de HPLC. El contenido en ADD estaba al 1,5% de área, lo que indica que probablemente se había producido hidrólisis parcial en el secado ya que la torta húmeda tenía un contenido en ADD del 0,15% mediante análisis de HPLC.

55

Se han establecido tiempos de reposo para la cristalización de EX-1 en el tratamiento final de la reacción durante un mínimo de tres horas hasta 16 horas. Tres horas es el tiempo usado para el reposo a  $5 \pm 5^\circ\text{C}$ . El reposo a esta temperatura durante 16 horas proporcionó el producto deseado con un rendimiento aislado del 74% con una pureza del 95% de área mediante HPLC.

60

## Ejemplo 2 - Discusión

La utilización de ADD de pureza superior no parece tener ningún impacto perceptible sobre la calidad de la 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dien-17-ona (EX-1) producida. A menos que se indique lo contrario, los estudios de variación se realizaron con ADD que se encontró que era del 92% en peso. El único beneficio observado era un aumento en el rendimiento de EX-1 aislada, que aumentó hasta el 82% desde el 70 al 75% típico observado a escala de laboratorio. Un beneficio sería entonces el de un aumento moderado del rendimiento de ADD a exemestano ya que la pureza de EX-1 obtenida era muy similar. La pureza de EX-1 producida era habitualmente del 93 al 95% de área mediante análisis de HPLC durante el transcurso de los estudios de variación, y el uso de ADD de calidad superior produjo EX-1 con una pureza del 95% de área mediante análisis de HPLC.

Basándose en los resultados de la hidrólisis a partir del tratamiento de dos muestras de EX-1 con hidróxido de potasio acuoso, ATD se convierte en producto(s) que se retira(n) en los filtrados. La propia ATD no se encuentra en grado significativo (> 0,50% mediante el área de HPLC) en los filtrados antes de la hidrólisis. La presencia de ATD en los filtrados hidrolizados y la falta de una cantidad significativa (>1%) en la EX-1 hidrolizada demuestra que hay muy poca ATD y productos relacionados arrastrados en el procedimiento.

La preparación de EX-1 a temperaturas más altas conduce a una reducción de la conversión de ADD en EX-1, aunque proporciona producto de calidad aceptable. La tendencia de conversiones mejoradas a temperaturas inferiores se observó de manera muy temprana en la fase de desarrollo del procedimiento del proyecto de exemestano.

La variación de la razón de pirrolidina produjo los resultados esperados de tener un impacto sobre el rendimiento de bis-enamina EX-1 aislada pero no sobre la calidad. El uso de una cantidad inferior de pirrolidina dio como resultado un ligero aumento en el rendimiento (de aproximadamente el 5%) con pureza comparable a la obtenida con las condiciones convencionales. El aumento de la cantidad de pirrolidina hasta 15 equivalentes condujo a una disminución del rendimiento aislado (disminución de aproximadamente el 8%) pero una pureza comparable y aceptable del 93% de área mediante HPLC.

Los cambios en la razón de THF eran aceptable y proporcionaron EX-1 de buena calidad (> 90% de área de EX-1 mediante HPLC). No se esperaba que la variación en la cantidad de ácido acético tuviese un impacto significativo sobre el procedimiento debido a la gran cantidad (> 12 equivalentes) de pirrolidina presente y los resultados observados apoyaron esta hipótesis preliminar.

Se anticipó que se permitía la utilización de una mezcla de etanol desnaturalizado para su uso en el procedimiento de EX-1 y que se confirmó mediante el uso de etanol/isopropanol y etanol/metanol. Se esperaba que esta última proporcionara un rendimiento comparable o mejor que el procedimiento que empleaba etanol solo. La hipótesis de trabajo era que puesto que el procedimiento previo para preparar EX-1 utilizaba agua para ayudar a la precipitación adicional de EX-1, entonces una mezcla de disolventes más polar debe proporcionar un mejor rendimiento de EX-1 con respecto a una menos polar. Los datos obtenidos muestran de hecho un rendimiento inferior usando la mezcla de etanol/isopropanol menos polar frente a la mezcla de etanol/metanol más polar. La primera proporcionó EX-1 con un rendimiento aislado del 64% y la última con un rendimiento aislado del 73%. Tanto la mezcla de disolventes de etanol/metanol como la de etanol/isopropanol para la síntesis de EX-1 eran similares en la calidad de EX-1 producida, si no idénticas a la que usa etanol solo.

El secado de EX-1 a 55°C proporciona material con menos de < 2% de área (mediante HPLC) de ADD, aunque el contenido en ADD superior que se observa normalmente a escala de laboratorio se debe al secado en un horno caliente con disolvente y pirrolidina restantes. Experimentos posteriores indicaron que elevando el secado y el reposo de la torta húmeda en un recipiente de color ámbar se conserva mejor la calidad de la EX-1 obtenida.

Se observó que el producto secado en recipientes transparentes era habitualmente de color más oscuro que la EX-1 secada en frascos de color ámbar. Este resultado indica que el producto es sensible a la luz, especialmente la torta húmeda ya que la alteración del color se produce en su mayoría en el secado (evaluación cualitativa).

## Ejemplo 2 - Conclusiones

La preparación de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dien-17-ona (EX-1) a partir de (+)-androsta-1,4-dien-3,17-diona (ADD) se ha sometido a considerable optimización para producir un producto de calidad constante. Uno de los obstáculos superados fue mantener una mezcla de reacción agitable ya que el producto cristalizará a lo largo del tiempo. Uno de los métodos usados para controlar la mezcla de reacción era sembrar la disolución tras varias horas de calentamiento, lo que condujo a una cristalización gradual, más controlada en contraposición a una solidificación rápida que provoca que la agitación cese bruscamente. Otra modificación importante era la adición de un pequeño porcentaje de tetrahidrofurano, que tiene el efecto de diluir la mezcla heterogénea lo suficiente como para permitir una buena agitación.

Se identificó que la impureza contenida en (+)-androsta-1,4-dien-3,17-diona (ADD) era 1,4,6-androstatrien-3,17-

diona (ATD) y los experimentos demostraron que esta presencia no afecta de manera adversa a la calidad de EX-1 aislada. El/los producto(s) resultante(s) del trieno se elimina(n) muy eficazmente en el aislamiento y lavado de EX-1. Como resultado, el trieno y materiales relacionados no se arrastran en el procedimiento.

- 5 El trabajo de desarrollo ha establecido que hay una buena cantidad de tolerancia dentro de los numerosos parámetros de funcionamiento para el procedimiento de EX-1. Las observaciones y los resultados observados han proporcionado los datos en cuanto a rendimientos y purezas. El procedimiento establecido es robusto y muy reproducible y debe prestarse bien a la validación.

### 10 Ejemplo 3

Preparación de 6-hidroximetil-androsta-1,4-dien-3,17-diona (EX-2) a partir de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dien-17-ona (EX-1)

- 15 Un conjunto de condiciones para la preparación emplea 1 equivalente de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dien-17-ona (EX-1) y 2,6 equivalentes de formalina (formaldehído) en 10 ml diclorometano/g de EX-1 a temperatura ambiente. El tratamiento final consiste en acidificación de la mezcla de reacción hasta un pH de aproximadamente 2, dilución con ácido sulfúrico al 2% (acuoso, base en volumen/volumen) y separación de la fase orgánica que entonces se lava con ácido sulfúrico al 2% (vol/vol) y agua/salmuera 1:1. Entonces se lleva a cabo el intercambio de disolvente a tolueno (aproximadamente 10 ml/g de EX-2 de la teoría) y el producto cristaliza a medida que se produce el intercambio de tolueno. El producto se recoge, se lava y se seca para proporcionar 6-hidroximetil-androsta-1,4-dien-3,17-diona (EX-2) con rendimientos de normalmente el 75 - 80%. La pureza es habitualmente del 96% o mayor mediante el porcentaje de área de HPLC. Se muestra un esquema de reacción en la figura 3.

- 25 Los intervalos investigados para la verificación incluían: A. estequiometría de la formalina; B. duración de la reacción; C. pH de la mezcla de reacción acidificada; D. cantidad de tolueno para el intercambio de disolvente y la cristalización; E. punto final de la destilación tal como se determina mediante el peso específico del destilado; y F. temperatura de secado para el producto aislado.

- 30 Con razones superiores e inferiores de formalina con respecto a EX-1, los rendimientos aislados eran inferiores pero las purezas eran comparables con los resultados de las condiciones convencionales (aproximadamente el 98 - 99% mediante el área de HPLC). La preparación de EX-2 usando 2,0 equivalentes de formalina proporcionó el producto deseado con un rendimiento aislado del 65% con una pureza del 99,3% mediante el área de HPLC. La parte superior del intervalo usaba 3,0 equivalentes de formalina y esta cantidad produjo EX-2 con un rendimiento aislado del 67% con una pureza del 98,9% de área mediante análisis de HPLC.

- La duración de la reacción es importante ya que se ha observado que las impurezas aumentan a medida que los tiempos de reacción se alargan. La reacción es rápida y finaliza (tal como se determina mediante el consumo de enamina EX-1 mediante análisis de HPLC) en el plazo de 15 minutos tras la adición de formalina a la disolución en diclorometano agitada vigorosamente de EX-1. Este procedimiento proporcionó el alcohol EX-2 con un rendimiento aislado del 76% con una pureza del 98,6% mediante el área de HPLC. Permitir que la reacción continuase durante tres horas proporcionó EX-2 con un rendimiento del 85% con una pureza del 98,3% mediante el área de HPLC.

- 45 La acidificación inicial de la mezcla de reacción una vez que se ha consumido EX-1 también es importante para proporcionar mejores rendimientos de EX-2. El tratamiento final de la mezcla de reacción de EX-2 se lleva a cabo mediante tratamiento con ácido sulfúrico al 15% (volumen/volumen) hasta que el pH es de aproximadamente 2. Llevar el pH de la mezcla de reacción hasta un valor de < 1 proporcionó EX-2 con un rendimiento aislado del 78% con una pureza del 99,2% mediante el área de HPLC. La acidificación hasta un pH de 3 proporcionó un rendimiento del 75% con una pureza del 99,3% de área mediante HPLC. Permitir que el pH fuese de 3,7 en el tratamiento final proporcionó el alcohol EX-2 en un rendimiento muy ligeramente inferior del 71% y una pureza comparable del 99,2% de área de HPLC.

- El intercambio de la disolución en diclorometano secada de EX-2 a tolueno proporciona el producto como un sólido que se recoge, se lava y se seca. Condiciones convencionales usan una carga de tolueno de 11-13 ml por gramo de rendimiento teórico de EX-2. La utilización de 7 ml/g de tolueno proporcionó el alcohol EX-2 con un rendimiento del 76% en el secado con una pureza del 98,6%. Este resultado representa una ligera disminución en pureza y ningún cambio significativo en el rendimiento aislado frente a las condiciones convencionales. Con 15 ml/g de tolueno, se produjo EX-2 con un rendimiento aislado del 54% y una excelente pureza del 99,4% de área mediante HPLC.

- 60 Con el fin de monitorizar fácilmente el punto final del intercambio de disolvente (mediante destilación) para eliminar el diclorometano, debe monitorizarse el peso específico del destilado al final de la transferencia. La concentración de la disolución de EX-2 hasta la sequedad y luego la suspensión en tolueno proporcionó un bajo peso específico del destilado, que se midió que era de 0,879 g/ml (la densidad del tolueno es de 0,889 g/ml). Esta síntesis proporcionó EX-2 con un rendimiento aislado del 79% con una pureza ligeramente inferior del 97,6% de área mediante análisis de HPLC. Llevar a cabo el intercambio de disolvente en condiciones convencionales proporcionó EX-2 con un rendimiento aislado del 67% y una pureza del 99,5%. En este caso, el peso específico del destilado era de 1,02 g/ml,

que está muy próximo al valor de 1,04 g/ml usado como punto final en la planta piloto. Un valor superior de 1,20 g/ml para el peso específico de destilación proporciona un lote aceptable de EX-2 con un rendimiento aislado del 69% y una pureza del 99,2% de área mediante HPLC.

- 5 El secado a 55°C o 72°C proporcionó cada uno un producto que es de alta pureza. En el caso del secado de EX-2 a 55°C, el rendimiento del producto es del 75% con una pureza en porcentaje de área del 99,4%. A 72°C, se obtuvo EX-2 con un rendimiento aislado del 80% y una pureza del 99,4% mediante análisis de HPLC.

### Ejemplo 3 - Discusión

10 La reacción para preparar EX-2 proporcionó el alcohol con excelente pureza pero un rendimiento ligeramente disminuido usando o bien 2,0 o bien 3,0 equivalentes de formalina, lo que indica que se permite un intervalo de estequiometría considerable para este procedimiento. El uso de 2,6 equivalentes especificado actualmente proporcionará mejores resultados y un producto de excelente calidad.

15 El mantenimiento de los tiempos de reacción cortos, es decir, una hora o menos, es importante para garantizar que EX-2 se obtiene con excelente pureza. La reacción finaliza normalmente en el plazo de 15 minutos de la adición de formalina, de modo que se prefiere un tiempo de reacción tan corto como sea posible. Una duración mayor de la reacción comienza en última instancia a degradar la pureza del producto aislado, tal como se comprueba mediante la reacción de tres horas para sintetizar EX-2 que produjo material que tenía una pureza del 98,3% mediante el área de HPLC.

20 Se encontró que el tratamiento final de acidificación desde < 1 hasta 3,7 proporcionaba un producto de muy buena pureza, aunque el rendimiento parece disminuir a un pH superior. El pH objetivo en la producción ha sido inferior a 3, y este dato apoya ese objetivo para la acidificación.

25 Se esperaba que el uso de menos tolueno que los aproximadamente 11 - 13 ml/g de EX-2 usados en el procedimiento proporcionara un rendimiento comparable o mejor junto con una pureza similar o inferior que las condiciones convencionales. El rendimiento del 76% y la pureza ligeramente inferior del 98,6% se ajustan a la hipótesis inicial. Se anticiparía que el uso de una carga de tolueno superior proporcionaría una recuperación inferior y una excelente pureza de EX-2, y se observó este resultado. El rendimiento de EX-2 era del 54% y el sólido blanco tiene una pureza del 99,4% mediante análisis de HPLC.

30 El uso del peso específico del destilado recogido para el intercambio de disolvente proporciona un buen marcador para la finalización de la transferencia del sólido ya que la muestra es homogénea y no se ve afectada de manera adversa por la ventilación. Concentrando la disolución bruta de EX-2 hasta la sequedad, se esperaba una recuperación de producto comparable o superior ya que habría poco diclorometano restante. La pureza podía permanecer aproximadamente igual o disminuir ya que no era probable que el producto cristalizase gradualmente y en su lugar se produciría más precipitación. Cuando se ejecutó este procedimiento, se observaron un rendimiento del 79% y una pureza disminuida del 97,6% de área mediante el porcentaje de área de HPLC. El efecto de un peso específico del destilado superior era una ligera disminución en el rendimiento (69%) y una excelente pureza del 99,2% de área de HPLC.

35 El fin del secado a temperaturas superiores al intervalo de funcionamiento era demostrar que el material es estable en esas condiciones y que podía obtenerse un producto de muy buena a excelente pureza. Los resultados obtenidos muestran que temperaturas superiores al intervalo de funcionamiento de 30 a 40°C son aceptables y tienen un impacto insignificante sobre la pureza. El motivo del enfoque de examinar a temperatura superior es que el secado a escala de laboratorio es generalmente más sencillo y más fácil de realizar que el secado a escala de producción.

### 50 Ejemplo 3 - Conclusiones

55 Hay varias mejoras clave que se realizaron en el procedimiento para preparar 6-hidroximetil-androsta-1,4-dien-3,17-diona (EX-2) a partir de 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dien-17-ona (EX-1). El uso de diclorometano como disolvente de reacción, la acidificación hasta un pH de aproximadamente 2 y la transferencia de disolvente de diclorometano a tolueno para proporcionar EX-2 cristalino son las mejoras significativas en la síntesis de EX-2. Como resultado del considerable trabajo de desarrollo, se logró el objetivo de suministrar un procedimiento que puede aumentarse a escala que produce material de excelente calidad con ADD mínima o no presente. La presencia de ADD residual había complicado el aislamiento de exemestano en campañas previas.

60 Los estudios de variación llevados a cabo indicaron todos que el procedimiento tal como se usa es fiable y suministra material de alta calidad en una base constante, siempre que el procedimiento se mantenga dentro de los parámetros establecidos. En ciertos casos, tales como la estequiometría de la formalina y las razones de tolueno, el rendimiento del producto sufrirá un impacto. En otros como la razón de tolueno y el peso específico del destilado, la pureza sufrirá un ligero impacto. Estos cambios no son drásticos e indican en gran medida que las operaciones actuales que usan intervalos establecidos están muy optimizadas.

65

## Ejemplo 4

Preparación de exemestano a partir de 6-hidroximetil-androsta-1,4-dien-3,17-diona (EX-2)

5 Se prepara exemestano a partir de EX-2 mediante un procedimiento de dos etapas avanzando a través del producto intermedio de mesilato 5 (EX-3) de la figura 4 (como disolución en diclorometano), que entonces se convierte en el producto final exemestano. El mesilato 5 no se aísla sino que se usa tal como se proporciona tras el tratamiento final acuoso para proporcionar exemestano con pureza y rendimiento excelentes. Por supuesto, el producto intermedio 5 puede aislarse si se desea.

10 Para preparar el producto intermedio 5 de la figura 4, se trata una disolución fría ( $5 \pm 5^\circ\text{C}$ ) de 6-hidroximetil-androsta-1,4-dien-3,17-diona (EX-2) con trietilamina y cloruro de metanosulfonilo. Al consumirse EX-2, se lava la mezcla de reacción con agua, se diluye con metanol y se trata con KOH acuoso. Se retira el cloruro de metileno mediante destilación y la eliminación avanza simultáneamente. Se monitoriza el avance de la reacción hasta que el nivel restante de EX-3 es  $< 1\%$  mediante análisis de HPLC. Al finalizar la reacción, se añade agua para finalizar la precipitación del producto y se enfría la disolución. Se aísla el producto, se lava con metanol/agua 1:1, agua, se seca y entonces se recristaliza en ACN/agua 1:1. Los rendimientos tras el secado son normalmente del 80 - 90% con purzas del 99,5+% mediante análisis del área de HPLC.

15 Los parámetros examinados para la etapa final del procedimiento fueron: A. Estequiometría de la trietilamina; B. Estequiometría del cloruro de metanosulfonilo; C. Temperatura de partida de la adición de cloruro de metanosulfonilo; D. Nivel restante de EX-2 mediante el porcentaje de área de HPLC; E. La carga de metanol para la preparación de exemestano; F. Estequiometría del hidróxido de potasio; G. Temperatura de la reacción de eliminación; H. Nivel restante de EX-3 mediante el porcentaje de área de HPLC; I. Peso específico del destilado recogido al final de la eliminación de cloruro de metileno; J. Cantidad de agua añadida para la cristalización de exemestano; K. Tiempo de reposo tras la adición de agua; L. Porcentaje de LOD de la torta húmeda de exemestano antes de la recristalización; M. Cantidad de acetonitrilo usada para la recristalización; N. Cantidad de agua usada para la recristalización; O. Temperatura de secado para el exemestano.

20 La investigación de la cantidad de trietilamina y cloruro de metanosulfonilo usada para formar el producto de intermedio de mesilato 5 demostró que tan sólo 1,1 equivalentes de cada uno (con respecto a EX-2) proporciona una conversión completa (inferior al 1% de área 4 mediante HPLC) en EX-3. El uso de 1,5 equivalentes de cloruro de metanosulfonilo y 2,0 equivalentes de trietilamina también es aceptable tal como se demuestra mediante experimentos de variación. Los estudios de variación monitorizaron la conversión de EX-2 en EX-3 mediante el análisis del porcentaje de área de HPLC y el EX-3 no se aisló ni se arrastró a EX-4.

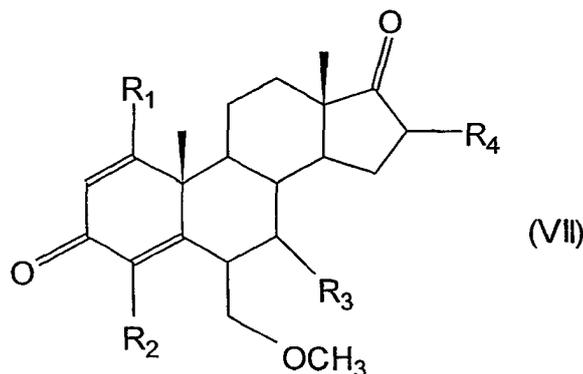
35 El examen de la temperatura de adición de cloruro de metanosulfonilo demostró que la adición a o bien  $0^\circ\text{C}$  o bien  $35^\circ\text{C}$  (el diclorometano experimenta reflujo a de  $39$  a  $40^\circ\text{C}$ ) proporciona una excelente conversión de EX-2 en el producto intermedio 5.

40 Tanto como un 3% en peso de EX-2 se tolera en la conversión de EX-3 en EX-4 ya que se elimina en la cristalización del EX-4 a partir de la mezcla de reacción y la posterior recristalización de EX-4. Este experimento produjo material que era un 99,9% puro mediante el área de HPLC con un rendimiento aislado del 83% tras la recristalización.

45 Los estudios de carga de metanol indican que un intervalo de carga de metanol de 8,4 ml/g a 8,7 ml/g de EX-2 es aceptable para proporcionar exemestano de buena pureza. A partir de un examen de variación del procedimiento de preparación de EX-4, un intervalo de 7,5 ml/g a 9,5 ml/g es permisible y cada uno proporcionó una mezcla que contenía menos del 1% de EX-3 mediante el área de HPLC.

50 Se eligieron razones de hidróxido de potasio de 1,05 y 1,3 ya que la verificación para la preparación de exemestano a partir del producto intermedio 5 como parámetros de funcionamiento son actualmente de 1,1 a 1,2 equivalentes de KOH por cada mol de EX-2 usado al comienzo del procedimiento. El uso de 1,05 equivalentes de base proporcionó exemestano con un rendimiento aislado del 94% y una pureza del 99,6% mediante análisis del área de HPLC. Como parte del análisis de variación del procedimiento de conversión de EX-3 en exemestano, se usaron 1,3 equivalentes de base para producir exemestano con una pureza del 99,1% mediante HPLC de la mezcla de reacción.

55 La experimentación de variación también mostró que la reacción producía progresos de exemestano a  $25^\circ\text{C}$ , pero no a una velocidad útil. Después de tres a cuatro horas (el lapso de tiempo típico para la conversión de 5 en 6), el porcentaje de área de HPLC mostró que quedaba un 62% de EX-3 y estaba presente un 38% de exemestano. Llevar a cabo la eliminación a  $60^\circ\text{C}$  produjo una mezcla de reacción que contenía un 0,18% de área de EX-3 y un 0,84% de aducto de metanol tal como se muestra a continuación en la fórmula (VII).



- Se especifica que el consumo de material de partida es inferior al 1% de producto intermedio 5 mediante el análisis del área de HPLC de una alícuota de la reacción en el procedimiento de preparación de exemestano. Se realizó un experimento de aislamiento y purificación en el que estaba presente aproximadamente un 4% de EX-3 en la mezcla de reacción bruta y el producto tenía un 3% de área de EX-3 presente tras el aislamiento. La recrystalización produjo el esteroide exemestano deseado con un rendimiento del 83% (a partir de EX-3) con una pureza del 99,7% mediante el área de HPLC (está presente también un 0,22% de área de EX-3).
- El intercambio de disolvente de diclorometano a metanol se monitoriza mediante el peso específico para determinar la finalización de la transferencia. El objetivo actualmente usado para el procedimiento de exemestano es 1,04 g/ml y el intervalo para la verificación de esta parte de la síntesis fue de 0,791 g/ml (la densidad del metanol solo) a 1,20 g/ml. La conversión del producto intermedio 5 en exemestano en metanol sin diclorometano presente se supone que es el nivel de peso específico más bajo posible para el intercambio por destilación. En un caso de este tipo, se obtuvo exemestano con un rendimiento del 88% con una pureza del 99,4% de área mediante HPLC y un 99,1% en peso por ensayo. Un punto final de peso específico del destilado recogido superior produjo exemestano de excelente calidad. Se usó un peso específico de 1,20 g/ml como punto final y la síntesis produjo exemestano con un rendimiento del 94% con una pureza del 99,5% mediante HPLC.
- Una vez que el nivel de producto intermedio 5 desciende por debajo del 1% de área mediante HPLC, la preparación de exemestano se considera finalizada y se cargan de 5,0 a 5,3 ml/g de EX-2 de agua en la mezcla de reacción para ayudar en la precipitación/crystalización del producto. Se comprobó un intervalo de 4,5 ml/g a 6,0 ml/g de EX-2 de agua para determinar su idoneidad de uso en el procedimiento de solidificación. La utilización de 4,5 ml de agua/g de EX-2 proporcionó un 91% de exemestano con una pureza del 99,4% de área. La utilización de 6,0 ml/g para el procedimiento produjo exemestano con un rendimiento aislado del 85% y una pureza del 99,5% de área tras el aislamiento y la posterior recrystalización.
- Una vez que se ha añadido el agua, la suspensión que se obtiene se enfría hasta  $10 \pm 5^\circ\text{C}$  y se mantiene durante un mínimo de dos horas. Tiempos de reposo más cortos de una hora y tan largos como de 6 horas a  $5 \pm 5^\circ\text{C}$  proporcionan el producto en pureza y rendimiento excelentes. El reposo de la suspensión en metanol/agua de exemestano a  $0 \pm 5^\circ\text{C}$ , tras el aislamiento, proporcionó el producto con un rendimiento aislado del 92% con una pureza del 99,4%. Sin enfriar y reposando la suspensión a  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ , se produjo exemestano con un rendimiento del 89% con una pureza de área de HPLC del 99,4%.
- Se investigaron tiempos de reposo de una y dieciséis horas para la suspensión de exemestano enfriada para determinar el impacto sobre el rendimiento y/o la pureza. El reposo durante una hora a  $5 \pm 5^\circ\text{C}$  produjo material con un rendimiento aislado del 92% con un porcentaje de área de HPLC del 99,3%. Un reposo extendido de dieciséis horas proporcionó un 89% de exemestano que tiene una pureza del 99,5% mediante el área de HPLC.
- La recrystalización de exemestano húmedo (el 50% de agua en peso) avanzó proporcionando un material con un excelente rendimiento del 93% con una pureza del 99,9% de área de HPLC.
- En cuanto a la calidad del material, el método actual para la recrystalización del exemestano funciona muy bien. Requiere el uso de 10 ml de acetonitrilo por cada gramo de exemestano bruto, de modo que se investigó un intervalo de 9 ml/g a 15 ml/g. El experimento con 9 ml de acetonitrilo proporcionó exemestano con una pureza del 99,9% mediante análisis de HPLC y un rendimiento del 94%. El uso de 15 ml/g para la recrystalización proporcionó un rendimiento moderadamente reducido del 87% y una pureza del 99,9% para el exemestano recuperado.
- El método de recrystalización también requiere la adición de 10 ml de agua por gramo de exemestano bruto una vez que se obtiene una disolución a reflujo. Había pocas diferencias entre los intervalos inferior y superior para las cantidades de agua que se examinaron. Cuando se usaron 9 ml/g de agua, se obtuvo exemestano con un

rendimiento aislado del 93% con una excelente pureza del 99,9% según el análisis de área de HPLC. Con 15 ml/g de agua, el producto se obtuvo con un rendimiento del 95% con un porcentaje de área de HPLC del 99,8.

5 El secado del exemestano con el procedimiento actual se realiza a 80°C, lo que se requiere para la eliminación adecuada del acetonitrilo. Pueden tolerarse hasta 100°C durante 18 horas, tal como se demuestra manteniendo el exemestano en un horno de vacío fijado a esta temperatura. Este material tenía una pureza del 99,8% de área de HPLC y una recuperación del 92%.

#### 10 Ejemplo 4 - Discusión

15 La conversión de EX-2 en EX-3 es un procedimiento eficaz que habitualmente avanza rápidamente usando las condiciones convencionales de 1,15 equivalentes de cloruro de metanosulfonilo y 1,3 equivalentes de trietilamina. Este procedimiento requiere disolventes y reactivos secos para garantizar una buena conversión, ya que el cloruro de metanosulfonilo es sensible a la humedad. Si la conversión no es completa (quedando más del 1% de EX-2 en área), puede añadirse cloruro de metanosulfonilo y/o trietilamina adicionales según se necesite. Si el pH de la mezcla de reacción es ácido, entonces se requiere más trietilamina. Si la disolución es básica (pH > 7) y el porcentaje de área de EX-2 sigue siendo relativamente constante, entonces se requiere la adición de cloruro de metanosulfonilo complementario.

20 Basándose en estudios de variación, la temperatura al comienzo de la adición de cloruro de metanosulfonilo a la disolución de EX-2 puede oscilar entre 0 y 35°C. Como problema de seguridad, es importante evitar una emisión de calor rápida y un posible reflujo vigoroso de la mezcla de reacción (es decir, mantener la mezcla fría).

25 Aún cuando hay normalmente una excelente conversión de EX-2 en EX-3, hasta un 3 por ciento en peso de EX-2 puede estar presente ya que el aislamiento de exemestano y el procedimiento de recristalización pueden eliminarlo.

30 Las cargas de metanol para la preparación de exemestano pueden oscilar entre 7,5 ml/g y 9,5 ml/g de EX-2 usado en el procedimiento. Este intervalo cubre adecuadamente el intervalo de funcionamiento actual de 8,4 ml/g a 8,7 ml/g de EX-2, proporcionando un producto bruto de buena calidad antes del aislamiento.

35 Una estequiometría de la base desde 1,05 hasta 1,30 equivalentes tiene un impacto insignificante sobre la calidad del exemestano aislado, aunque se espera que cargas de base superiores produzcan más del aducto de metanol de fórmula VII más rápidamente como lo harían temperaturas superiores. Someter a reflujo la mezcla de reacción de eliminación era aceptable en el laboratorio, pero la monitorización estrecha del progreso de la reacción es crítica en estas condiciones más forzadas puesto que la impureza del aducto de metanol se forma durante la última parte del procedimiento de conversión de 5 en 6. Con el tiempo, se esperaría que la realización de la eliminación a 28°C convirtiese EX-3 en exemestano, pero muy lentamente.

40 El peso específico del destilado recogido es también un marcador excelente en este caso para determinar el punto final de la eliminación de diclorometano y la transferencia a metanol. Un intervalo de 0,791 g/ml a 1,20 g/ml se tolera bien según los experimentos de laboratorio.

45 El agua añadida para la precipitación/cristalización del exemestano, así como la eliminación de las impurezas solubles en agua, se tolera bien para el intervalo de 4,5 a 6,0 ml de agua por gramo de EX-2. El producto se obtiene con buenos rendimientos y excelentes purezas.

Había una diferencia de rendimiento de exemestano muy pequeña entre las suspensiones enfriada y no enfriada, y no había diferencias significativas en las purezas del material aislado (ambas eran del 99,4%).

50 Los tiempos de reposo tuvieron un impacto insignificante sobre el rendimiento y la pureza del exemestano. Como resultado, no se requieren tiempos de reposo de más de una hora a  $5 \pm 5^\circ\text{C}$ .

55 La presencia previa de un 50% de agua (en peso con respecto a la cantidad de exemestano) no tiene un impacto perceptible sobre la disolución de exemestano en acetonitrilo a reflujo y no tiene ningún impacto sobre el rendimiento o la pureza del producto recristalizado. No se requiere secado de la torta de exemestano bruto, siempre que no haya más del 50% en peso de agua presente. Puede tolerarse o no agua adicional durante la disolución del exemestano en acetonitrilo a reflujo.

60 La razón de disolvente de recristalización oscila entre nueve y quince mililitros de acetonitrilo y agua por cada gramo de exemestano bruto y no tuvo un impacto significativo sobre el rendimiento o la pureza. Hubo quizá un ligero descenso en el rendimiento exemestano aislado con una razón superior de acetonitrilo usado y un pequeño aumento con una carga de agua superior.

#### 65 Ejemplo 4 - Conclusiones

La síntesis de exemestano a partir de 6-hidroximetil-androsta-1,4-dien-3,17-diona (EX-2) representa un

procedimiento drásticamente mejorado que no requiere el aislamiento de 6-metanosulfoniloximetil-androsta-1,4-dien-3,17-diona (producto intermedio 5). Al evitar el aislamiento de EX-3, se minimizan las pérdidas de rendimiento y el procedimiento es más eficaz desde el punto de vista del tiempo puesto que no es necesario el secado de la disolución orgánica, la concentración y el aislamiento de EX-3 sólido.

5 Tal como se explica resumidamente, el procedimiento actual suministra exemestano de alta calidad que tras el aislamiento requiere sólo recristalización para satisfacer las especificaciones del material establecidas. El desarrollo del sistema de acetonitrilo/agua 1:1 para la recristalización fue una mejora significativa con respecto a sistemas de disolvente de recristalización previos. Elimina las impurezas significativas, comunes tales como EX-2, EX-3, ADD y la impureza de aducto de metanol muy eficazmente.

10 Los estudios de variación demostraron que el procedimiento para preparar exemestano por medio del producto intermedio 5 a partir de EX-2 es un procedimiento reproducible y fiable cuando se cumplen bien los parámetros de los intervalos de funcionamiento o verificación. Normalmente, los rendimientos son de aproximadamente el 90% tras el aislamiento de exemestano con rendimientos de recristalización también al 90% en la mayoría de los casos. Las purzas son muy buenas antes de la recristalización en ACN/agua 1:1 y excelentes tras la misma.

15 Por tanto, la invención proporciona métodos y productos intermedios mejorados para preparar inhibidores de aromatasas tales como exemestano con alta pureza y alto rendimiento, particularmente en cantidades comerciales.

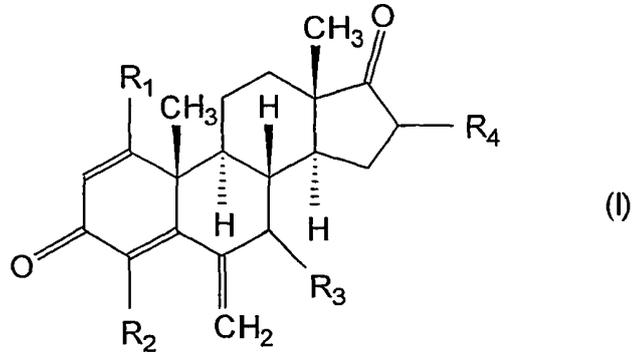
20 Aunque la presente invención se ha descrito en considerable detalle con respecto a ciertas realizaciones, un experto en la técnica apreciará que la presente invención puede ponerse en práctica mediante otras realizaciones distintas a las descritas, que se han presentado para fines de ilustración y no de limitación. Por tanto, el alcance de las reivindicaciones adjuntas no debe limitarse a la descripción de las realizaciones contenidas en el presente documento.

#### **Aplicabilidad industrial**

25 La invención se refiere a métodos de preparación de inhibidores de aromatasas tales como exemestano y sus productos intermedios. Los comprimidos de exemestano se indican para el tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas cuya enfermedad ha progresado tras la terapia con tamoxifeno.

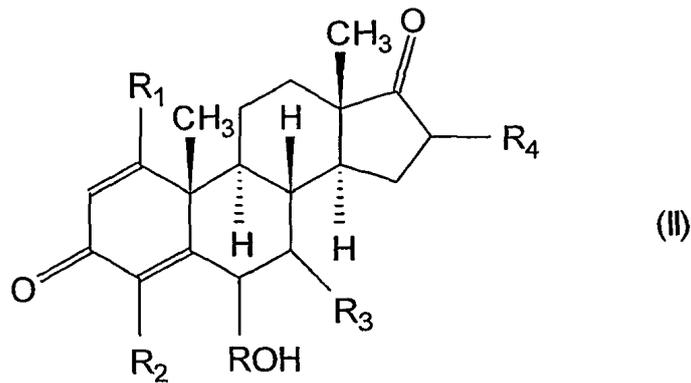
REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de un compuesto de fórmula (I)

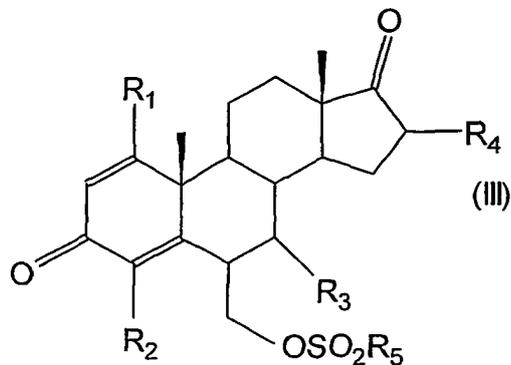


en la que cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, independientemente, es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, comprendiendo el método:

- 10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> son tal como se definieron anteriormente y R es metileno, con un agente de desprotonación y un compuesto de fórmula R<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>X en la que R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y X es halógeno de modo que se obtiene un compuesto de fórmula (III)



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> son tal como se definieron anteriormente; y  
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una base.

2. Método según la reivindicación 1, en el que:

25 en el que cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> es hidrógeno.

3. Método según la reivindicación 1, en el que:

el agente de desprotonación es una amina.

4. Método según la reivindicación 1, en el que:

5

el agente de desprotonación es una amina terciaria.

5. Método según la reivindicación 1, en el que:

10

el agente de desprotonación es una trialkilamina.

6. Método según la reivindicación 1, en el que:

R<sub>5</sub> es metilo.

15

7. Método según la reivindicación 1, en el que:

R<sub>5</sub> es metilo y X es cloro.

20

8. Método según la reivindicación 1, en el que:

en el que cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> es hidrógeno,

R es metileno,

25

el agente de desprotonación es una trialkilamina,

R<sub>5</sub> es metilo, y

30

X es cloro.

9. Método según la reivindicación 1, en el que:

la base es un hidróxido de metal alcalino.

35

10. Método según la reivindicación 1, en el que:

la base es hidróxido de potasio.

40

11. Método según la reivindicación 1, en el que:

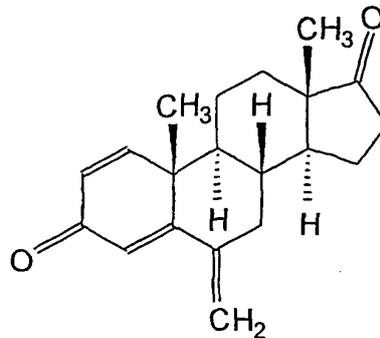
el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con la base en un disolvente.

12. Método según la reivindicación 1, en el que:

45

el disolvente es un alcohol.

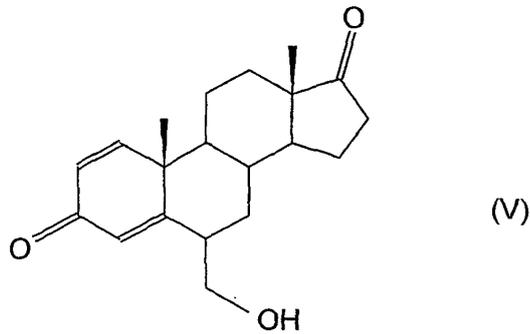
13. Método según reivindicación 1 para preparar un compuesto de fórmula



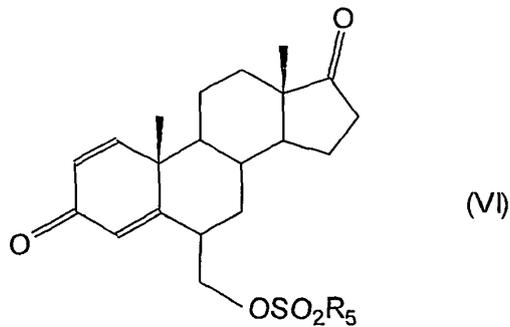
50

comprendiendo el método:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



- 5 con un agente de desprotonación y un compuesto de fórmula  $R_5SO_2X$  en la que  $R_5$  es alquilo  $C_1-C_5$  y X es halógeno de modo que se obtiene un compuesto de fórmula (VI)



10 y entonces hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con una base en un disolvente.

14. Método según la reivindicación 13, en el que:

$R_5$  es metilo y X es cloro.

15

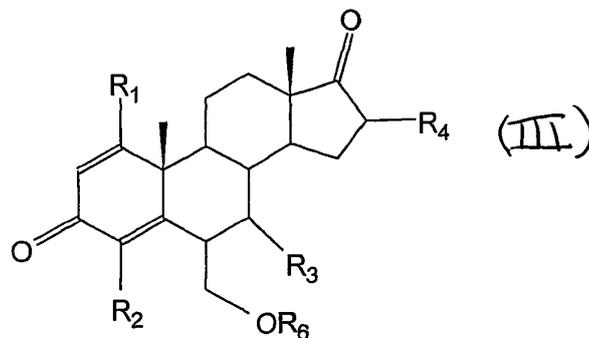
15. Método según la reivindicación 14, en el que:

la base es un hidróxido de metal alcalino, y

20

el disolvente es un alcohol.

16. Compuesto de fórmula (III):



25

en la que cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , independientemente, es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_1-C_6$ , y  $R_6$  es  $SO_2R_5$  en el que  $R_5$  es alquilo  $C_1-C_5$ .

17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  es hidrógeno.

18. Compuesto según la reivindicación 16, en el que R<sub>5</sub> es metilo.

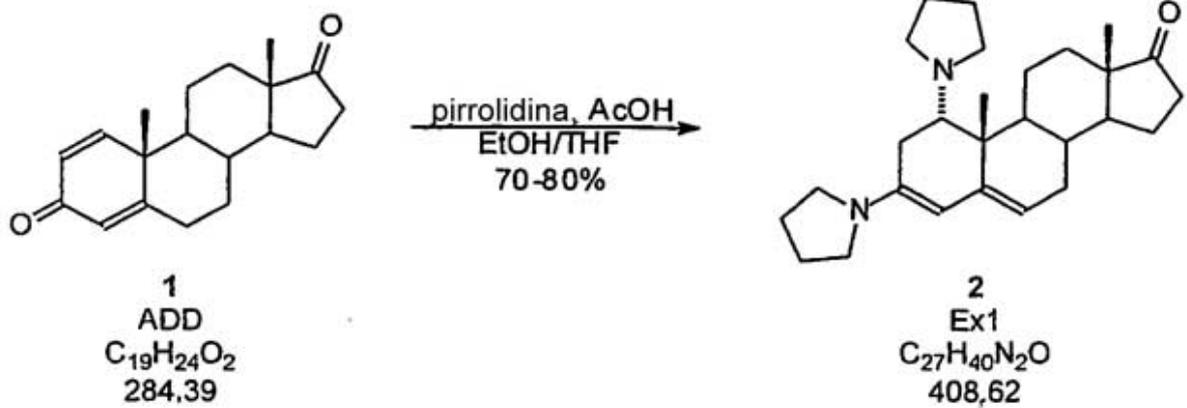


Figura 1

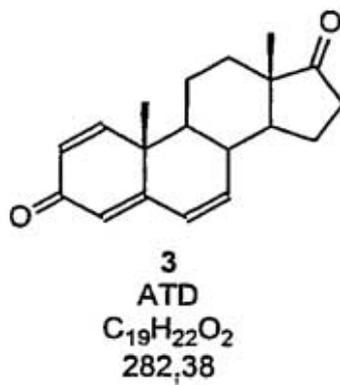


Figura 2

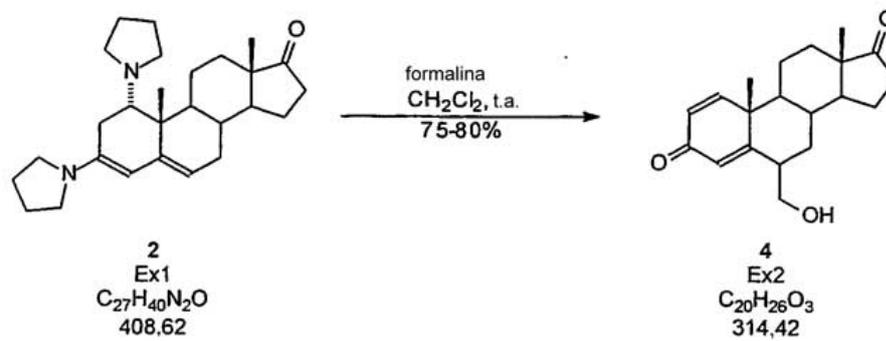


Figura 3

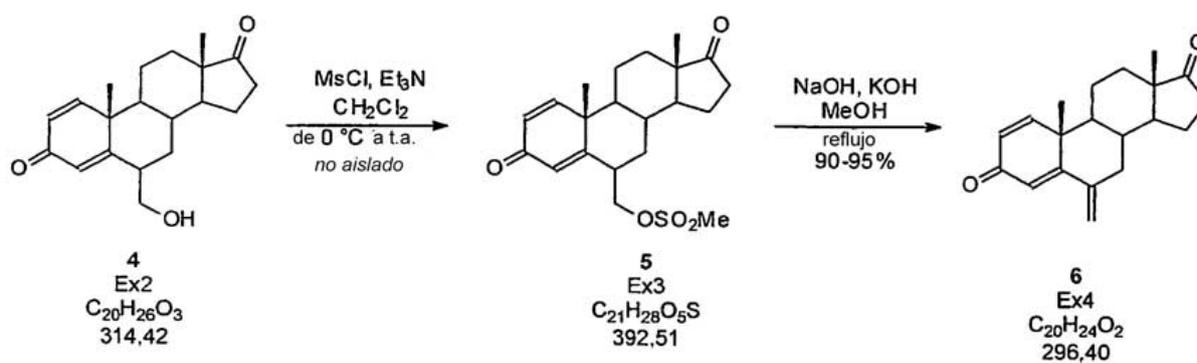


Figura 4