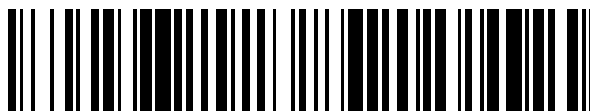


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 092**

51 Int. Cl.:

C07J 1/00 (2006.01)

C07J 75/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2008** **E 08871549 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014** **EP 2231691**

54 Título: **Procedimiento para preparar el inhibidor de aromatasa Exemestano**

30 Prioridad:

21.01.2008 IN MU01442008

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

16.05.2014

73 Titular/es:

**CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
ZYDUS TOWER SATELLITE CROSS ROADS
AHMEDABAD 380 015, GUJARAT, IN**

72 Inventor/es:

**AGARWAL, VIRENDRA KUMAR;
SINGH, MANOJ KUMAR;
PATEL, ANANT M. y
SOLANKI, KIRTIPALSINH**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 461 092 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

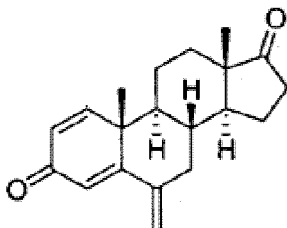
Procedimiento para preparar el inhibidor de aromatasa Exemestano

Campo de la invención

La presente invención describe un procedimiento modificado para preparar el inhibidor de aromatasa Exemestano.

5 Antecedentes de la invención

El Exemestano se describe químicamente como 6-metilen-androsta-1,4-dien-3,17-diona y también se vende como Aromasin®; tiene la siguiente fórmula (I).



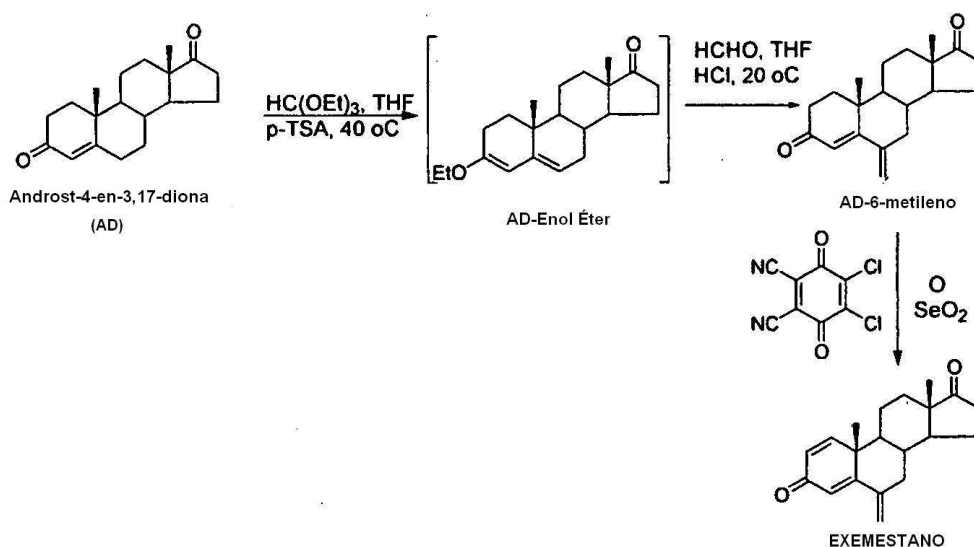
Fórmula (I) - EXEMESTANO

10 La fórmula molecular del Exemestano es $C_{20}H_{24}O_2$. El peso molecular es 296,4. El Exemestano es un inhibidor esteroideo oral de la aromatasa (también conocido de modo inequívoco como inactivador de la aromatasa) que se usa en tratamiento adyuvante del cáncer de mama que responde hormonalmente, que también se denomina de respuesta a estrógeno, en mujeres postmenopáusicas.

15 La fuente principal de estrógeno en mujeres premenopáusicas son los ovarios, mientras en las mujeres postmenopáusicas la mayor parte del estrógeno del cuerpo se produce en las glándulas suprarrenales con la conversión de andrógenos en estrógeno mediante la enzima aromatasa. El Exemestano es un inactivador de la aromatasa irreversible, esteroideo, que está emparentado estructuralmente con el sustrato natural androstenodiona. Actúa como un falso sustrato respecto a la enzima aromatasa, y se procesa hacia un producto intermedio que se une irreversiblemente al sitio activo de la enzima provocando su inactivación. En otras palabras, al ser

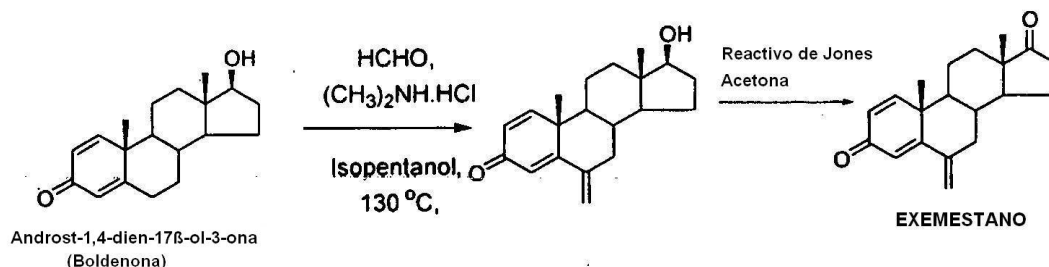
20 estructuralmente similar a la diana de las enzimas, el Exemestano se une permanentemente a esas enzimas, impidiéndolas de este modo definitivamente que completen su tarea de convertir andrógenos en estrógenos.

El documento US 4.808.616 es la patente de producto de Exemestano. Dicha patente se refiere a androsta-1,4-dien-3,17-dionas 6-sustituidas, que son útiles para el tratamiento del cáncer. El procedimiento general para la preparación de androsta-1,4-dien-3,17-dionas 6-sustituidas se muestra en el siguiente esquema:



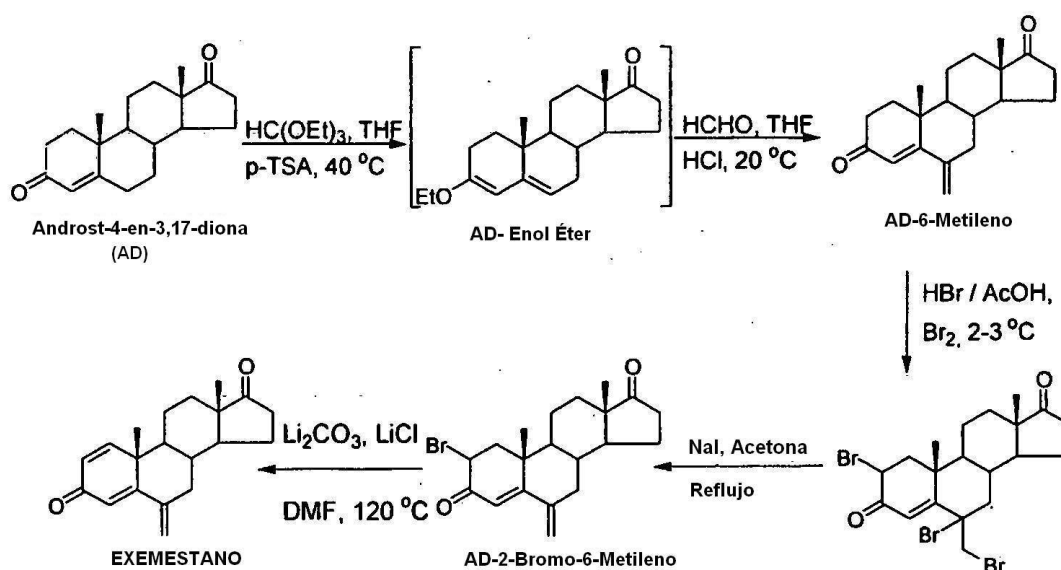
La deshidrogenación de AD-6-metileno se llevó a cabo usando diclorodicianobenzoquinona (DDQ) y dióxido de selenio.

El documento de patente de EE.UU. N° 4.876.045 se refiere al procedimiento para la preparación de Exemestano y su compuesto análogo tratando androsta-1,4-dien-17β-ol-3-ona con amina para formar el compuesto de 17β-ol-3-ona que se oxida posteriormente a proexemestano usando reactivos de Jones como se muestra en el siguiente esquema 2:



Esquema 2

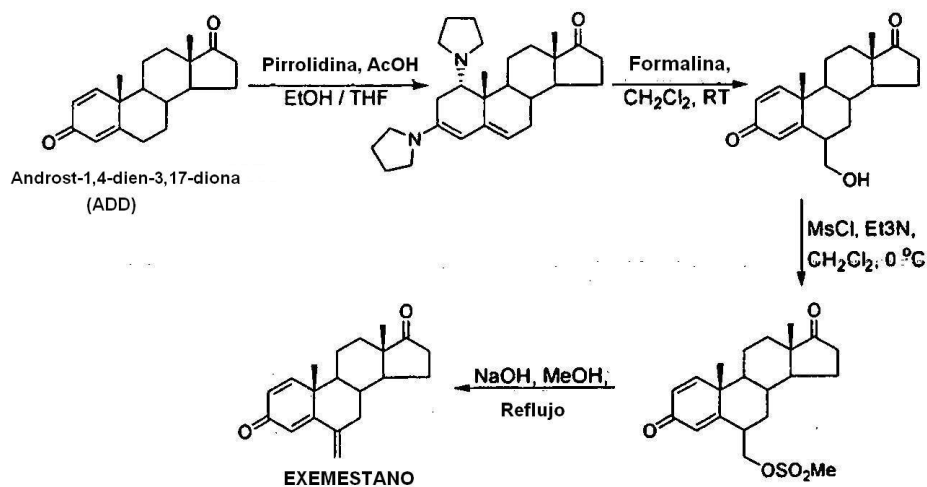
El documento de patente de EE.UU. N° 4.990.635 describió un nuevo procedimiento para la preparación de Exemestano. El procedimiento implicó una secuencia de bromación, desbromación y deshidrobromación; como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 3

El documento WO 2001004342 se refiere a un procedimiento para la preparación de Exemestano usando enzimas de deshidrogenación.

El documento WO 2005070951 describe un nuevo procedimiento para la preparación de Exemestano. Se hace que reaccione androst-1,4-dien-3,17-diona con pirrolidina en formalina para dar un producto intermedio que se trata posteriormente con trietilamina y cloruro de metanosulfonilo en metanol diluido y se hace que reaccione subsiguientemente con NaOH o KOH para dar Exemestano como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 4

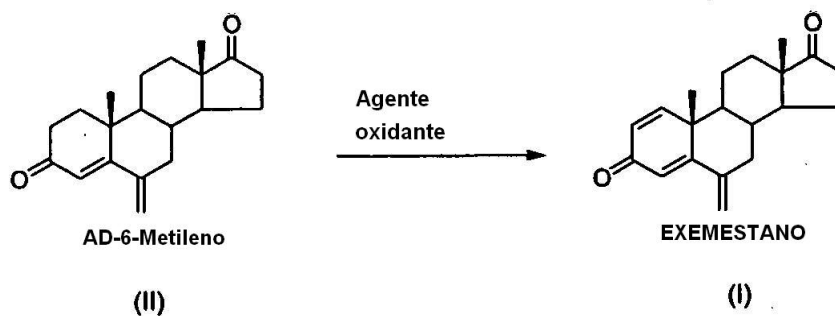
Hay necesidad de desarrollar un procedimiento modificado para preparar Exemestano que dé mejores rendimientos y pureza mejorada. En este documento se describe un procedimiento modificado para preparar Exemestano que da mejor rendimiento con pureza mejorada.

Objetos de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento modificado para preparar Exemestano.

Descripción detallada

Hay varios procedimientos existentes para preparar Exemestano mediante oxidación del producto intermedio (II) usando diferentes agentes oxidantes y en diferentes disolventes.



Sin embargo, los inventores de la presente han encontrado que dichos procedimientos existentes tienen algunos inconvenientes. Algunos de ellos se enumeran a continuación en la siguiente Tabla 1.

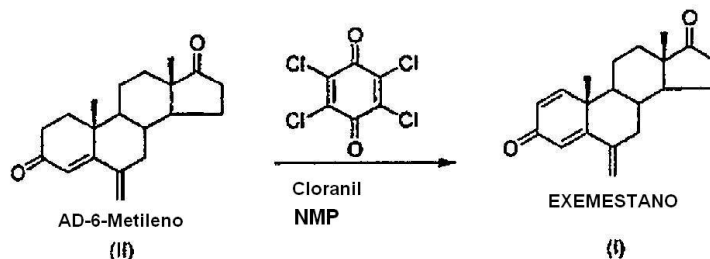
Tabla 1

Sr. N°	Intermedio (II)	Reactivo oxidante	Disolvente (Volumen)	Temp. (°C)	Resultados
1	5 g	DDQ	NMP (10 Volumen)	90-100	Reacción al 50% solo, se forman diversas impurezas, no se pudo aislar el producto
2	5 g	DDQ	DMSO (10 Volumen)	90-100	No se formó producto, solo se observaron impurezas en TLC
3	5 g	DDQ	Tolueno (10 Volumen)	110-115	Reacción al 40% solo, se forman diversas impurezas, el producto fue difícil de aislar.
4	5g	DDQ	1,4-Dioxano (10 Volumen)	110-120	La reacción se para tras 80% de conversión en TLC, se aisló producto (1,5 g) con pureza HPLC de 56% solo. 8,53% de la entrada queda sin reaccionar.
5	5 g	DDQ (p-TSA como catalizador)	1,4-Dioxano (10 Volumen)	110-120	Se aísla producto (1,7 g), 68% de pureza en HPLC. 2% de la entrada queda sin reaccionar.
6	5 g	Cloranil	Tolueno (10 Volumen)	110-115	No se forma producto.
7	5 g	Cloranil	DMSO (10 Volumen)	90-100	Se forma producto pero es difícil de aislar.
8	25 g	Cloranil	NMP (10 Volumen)	75-80	La reacción se termina en 15 horas. Pureza HPLC: 97%; Rendimiento 13 g
9	25 g	Cloranil	NMP (3 Volumen)	100-110	La reacción se termina en 2 horas. Pureza HPLC: 95,3%; Rendimiento 11 g

NMP: N-metilpirrolidina, DMSO: Sulfoxido de dimetilo, DDQ: Diclorodicianoquinona

5 Particularmente, se usa DDQ como agente oxidante en disolventes como NMP, DMSO, 1,4-dioxano y tolueno, solo es posible conversión de reacción al 50-80%, se forman diversas impurezas y el producto no se puede aislar. Los correspondientes datos de rendimiento y pureza se dan en la Tabla N° 1. Cuando se usa Cloranil como agente oxidante y tolueno como disolvente no se forma producto.

Los inventores de la presente han descubierto sorprendentemente que cuando se usa Cloranil como agente oxidante, en NMP, se obtiene Exemestano con rendimiento y pureza buenos. El procedimiento modificado para preparar Exemestano se describe en el siguiente Esquema 5.



Esquema 5

El agente oxidante usado en la etapa anterior Cloranil, se cargó a la mezcla de reacción a temperatura ambiente.

La reacción se llevó a cabo a una temperatura que oscilaba de 50-120°C y más preferiblemente la temperatura de reflujo es 80 a 110°C.

5 El tiempo de reacción para la etapa anterior es aproximadamente 1-20 horas y más preferiblemente las horas de reacción son 10-18 horas.

La invención se describe adicionalmente mediante el siguiente ejemplo no limitativo, que se proporciona solo para ilustración y no se debería considerar que limite el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Procedimiento para la preparación de 6-metilen-androst-1,4-dien-3,17-diona (Exemestano)

10 Se disolvió 6-metilen-androst-4-en-3,17-diona (5,0 g) en N-metilpirrolidina (25 ml) a TA y se cargó a la disolución Cloranil (12,37 g) a TA. Se calentó la masa de reacción de 75 a 80°C durante 18 horas. El progreso de la reacción se vigiló en TLC. Se enfrió la masa de reacción a temperatura ambiente (TA) y se añadió metanol a dicha masa. Se agitó la masa de reacción durante los siguientes 30 minutos y se filtró el sólido precipitado a través de un embudo de Buchner y se lavó con metanol. Se combinaron todos los filtrados y se diluyeron convenientemente. El producto de
15 la disolución acuosa se extrajo en tolueno. Los extractos de tolueno combinados se lavaron con disolución acuosa de NaOH al 2% bajo agitación durante 30 minutos. Se separó la capa de tolueno y se lavó con agua. La capa de tolueno se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener un residuo sólido. El residuo sólido se trató con MTBE para obtener 3,0 g de producto sólido. Pureza HPLC: 97%.

Ejemplo 2

20 **Procedimiento para la preparación de 6-metilen-androst-1,4-dien-3,17-diona (Exemestano)**

Se disolvió 6-metilen-androst-4-en-3,17-diona (200 g) en N-metilpirrolidina (600 ml) a TA y se cargó a la disolución Cloranil (330 g) a TA. Se calentó la masa de reacción de 75 a 80°C durante 15 horas. El progreso de la reacción se vigiló en TLC. Se enfrió la masa de reacción a temperatura ambiente y se añadió metanol a dicha masa. Se agitó la masa de reacción durante 30 minutos y se filtró la masa sólida precipitada a través de un embudo de Buchner y se lavó con metanol. Se combinaron todos los filtrados y se añadió agua a dichos filtrados. El producto de la disolución acuosa se extrajo con tolueno. Los extractos de tolueno combinados se lavaron dos veces con disolución acuosa de K₂CO₃ al 6% bajo agitación durante 2 horas. Se separó la capa de tolueno y se lavó con agua. La capa de tolueno se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener un residuo sólido. El residuo sólido se trató con MTBE (600 ml) para obtener 111 g de producto sólido (Exemestano bruto). Pureza HPLC: 97,5%.

30 **Ejemplo 3**

Procedimiento para la preparación de 6-metilen-androst-1,4-dien-3,17-diona (Exemestano)

Se disolvió 6-metilen-androst-4-en-3,17-diona (100 g) en N-metilpirrolidina (300 ml) a TA, se cargó Cloranil (165 g) a la mezcla de reacción a TA y se calentó la masa de reacción de 75 a 80°C durante 15 horas. El progreso de la reacción se vigiló en TLC. Se enfrió la masa de reacción a temperatura ambiente y se añadió metanol a dicha masa.
35 Se agitó la masa de reacción durante 30 minutos y se filtró la masa sólida precipitada a través de un embudo de Buchner y se lavó con metanol. Se combinaron todos los filtrados y se añadió agua a dichos filtrados. El producto de la disolución acuosa se extrajo con tolueno. Los extractos de tolueno combinados se lavaron con disolución acuosa de NaOH al 2% bajo agitación durante 2 horas. Se separó la capa de tolueno y se lavó con agua. La capa de tolueno se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener un residuo sólido. El residuo sólido se trató con MTBE (200 ml) para obtener 55 g de producto sólido (Exemestano bruto). Pureza HPLC: 97,3%.

Ejemplo 4

Procedimiento para la preparación de 6-metilen-androst-1,4-dien-3,17-diona (Exemestano)

Se disolvió 6-metilen-androst-4-en-3,17-diona (25 g) en N-metilpirrolidina (75 ml) a TA y se cargó a la disolución Cloranil (41,25 g) a TA. Se calentó la masa de reacción de 100 a 110°C durante 2 horas. El progreso de la reacción
45 se vigiló en TLC. Se enfrió la masa de reacción a temperatura ambiente y se añadió metanol a dicha masa. Se agitó la masa de reacción durante 30 minutos y se filtró la masa sólida precipitada a través de un embudo de Buchner y se lavó con metanol. Se combinaron todos los filtrados y se añadió agua a dichos filtrados. El producto de la disolución acuosa se extrajo con tolueno. Los extractos de tolueno combinados se lavaron dos veces con disolución acuosa de K₂CO₃ al 6% bajo agitación durante 2 horas. Se separó la capa de tolueno y se lavó con agua. La capa de tolueno se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener un residuo sólido. El residuo sólido se trató con MTBE (75 ml) para obtener 11 g de producto sólido (Exemestano bruto). Pureza HPLC: 95,3%.

Ejemplo 5**Primera purificación de Exemestano.**

5 Se suspendió Exemestano bruto (54,5 g) en acetonitrilo (163,5 ml) y se sometió a reflujo durante 30 minutos. Se enfrió la disolución a TA y se agitó durante 1 hora. Se filtró el producto sólido y se lavó con acetonitrilo. El producto sólido se secó de 75°C a 80°C durante 24 horas para obtener Exemestano (43,5 g). Pureza HPLC: 99,27%.

Ejemplo 6**Segunda purificación de Exemestano.**

10 Se suspendió Exemestano (42,5 g) en acetonitrilo (127,5 ml) y se sometió a reflujo durante 30 minutos. Se enfrió la disolución a TA y se agitó durante 1 hora. Se filtró el producto sólido y se lavó con acetonitrilo. El producto sólido se secó de 75°C a 80°C durante 24 horas para obtener Exemestano (38,5 g). Pureza HPLC: 99,69%.

Ejemplo 7**Tercera purificación de Exemestano en acetonitrilo.**

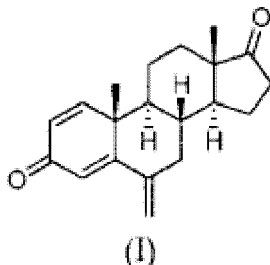
15 Se suspendió Exemestano (37,5 g) en acetonitrilo (750 ml) y se calentó de 65°C a 70°C para obtener una disolución transparente. Se cargó carbón activado (3,75 g) a la disolución y se mantuvo con agitación durante 1 hora. Se filtró la disolución a través de lecho Hyflow de 65°C a 70°C y se lavó el lecho Hyflow con acetonitrilo nuevo (20 ml). El filtrado se transfirió a una unidad de destilación y se destilaron aproximadamente 670 ml de disolvente. La disolución restante se enfrió de 25°C a 35°C y se agitó durante 1 hr. Se filtró el producto sólido y se lavó con acetonitrilo. El producto sólido se secó de 75°C a 80°C al vacío durante 24 horas para obtener Exemestano (34,2 g). Pureza HPLC: 99,89%.

Ejemplo 8**Procedimiento para la purificación de Exemestano en metanol.**

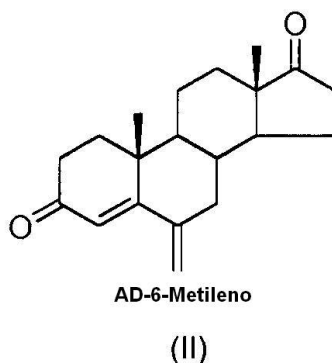
25 Se suspendió Exemestano bruto (50 g) en metanol (150 ml) y se sometió a reflujo durante 30 minutos. Se enfrió la disolución a TA y se agitó durante 1 hora. Se filtró el producto sólido y se lavó con metanol. El producto sólido se secó de 60°C a 65°C durante 2 horas para obtener Exemestano (35,7 g). Se puede hacer purificación adicional mediante un procedimiento similar a alguno de los anteriormente descritos.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar 6-metilen-androst-1,4-dien-3,17-diona (I) que comprende las etapas de:



hacer reaccionar 6-metilen-androst-4-en-3,17-diona (II)



5

con cloranil en NMP.

2. El procedimiento según se describe en la reivindicación 1, en donde se carga cloranil en la mezcla de reacción a temperatura ambiente.
3. El procedimiento según se describe en la reivindicación 1, en donde se lleva a cabo la reacción a temperatura en el intervalo de 50-120°C.
4. El procedimiento según se describe en la reivindicación 3, en donde se lleva a cabo la reacción a temperatura en el intervalo de 80-110°C.
5. El procedimiento según se describe en la reivindicación 1, en donde la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 1-20 horas.
6. El procedimiento según se describe en la reivindicación 5, en donde el tiempo de reflujo es 10-18 horas.
7. El procedimiento de purificación del 6-metilen-androst-1,4-dien-3,17-diona (I) preparado según la reivindicación 1 que comprende recristalización repetida con acetonitrilo, metanol o sus mezclas adecuadas.