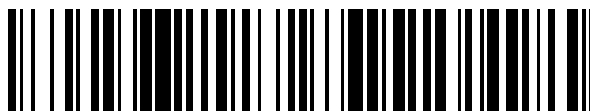


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 390**

51 Int. Cl.:

C07J 73/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2009** **E 09779250 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014** **EP 2414378**

54 Título: **Separación de ácido 4-aza-androst-1-en-17-oico a partir de ácido 4-aza-androstan-17-oico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
16.06.2014

73 Titular/es:

PHF SA (100.0%)
Via Castagnola 21
6900 Lugano, CH

72 Inventor/es:

BONETTI, MAURO y
DE ROSA, SABRINA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 468 390 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

Separación de ácido 4-aza-androst-1-en-17-oico a partir de ácido 4-aza-androstan-17-oico

5 **Campo de la invención**

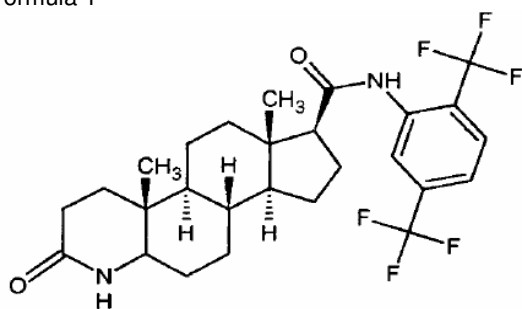
La presente invención se refiere a un proceso de separación de ácido 4-aza-androst-1-en-17-oico a partir de ácido 4-aza-androstan-17-oico, que conduce a ácido 4-aza-androst-1-en-17-oico que contiene menos de 0,05% p/p de ácido 4-aza-androstan-17-oico, con un rendimiento y productividad elevados.

10

Antecedentes de la técnica

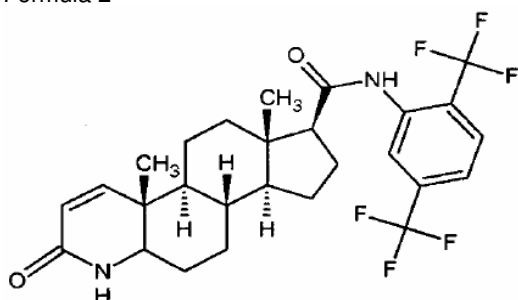
El dihidrodutasteride (fórmula 1)

15 Fórmula 1



es una de las impurezas que es difícil de eliminar del dutasteride (fórmula 2)

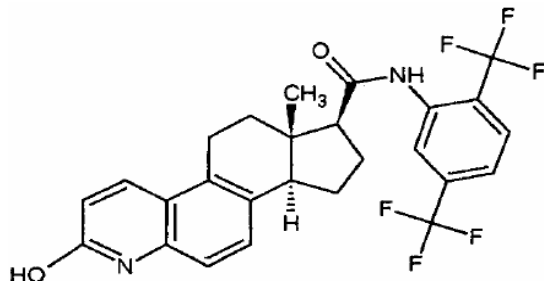
20 Fórmula 2



La solicitud internacional de patente publicada como WO 2007120263 describe el modo de purificar dutasteride derivado de dihidrodutasteride, a partir de desmetildutasteride (fórmula 3)

25

Fórmula 3



30 y a partir de otras impurezas desconocidas que normalmente están presentes. Según esta solicitud de patente, las impurezas desconocidas de desmetildutasteride pueden ser eliminadas a través de técnicas de separación comunes. En particular, las impurezas desconocidas pueden ser suprimidas a partir de una digestión de dutasteride sólido en mezclas de acetonitrilo y ácido clorhídrico, mientras que el desmetildutasteride es eliminado a través de cristalización de dutasteride a partir de mezclas de tetrahydrofurano/agua. La purificación para suprimir dihidrodutasteride se hace a través de métodos cromatográficos, que son difíciles de usar a gran escala. Las publicaciones Org. Proc. Res. Develop. Vol. 11 (5) pág. 842-845 (2007-09-21), Pharmazie Vol. 62(10) pág. 743-746 (2007), el documento US-A-2005/059692 y la publicación J. Chinese Pharm. Sci. Vol. 16(3) pág. 233-235 (2007-01-

35

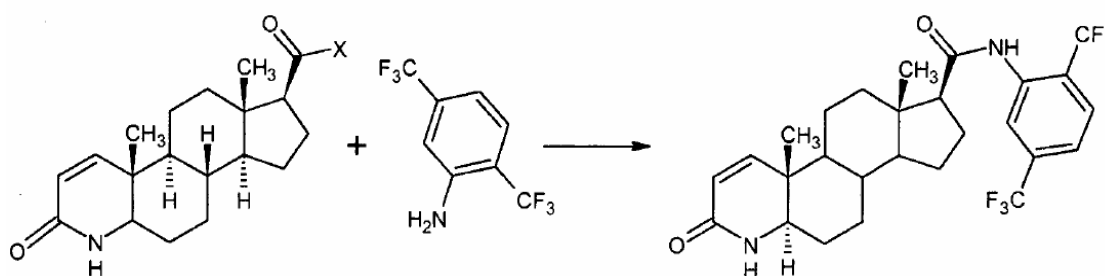
01) describen también diversos métodos para la producción y purificación de dutasteride, siendo efectuada la purificación a partir de diversos disolventes orgánicos.

No se publican ejemplos de separación de dihidrodutasteride a partir de dutasteride a través de cristalización en la bibliografía.

La solicitud de patente publicada como WO 2007120263 describe también que el contenido de dihidrodutasteride en el producto de marca de la entidad originaria, Avodart, es de 0,12% con respecto a dutasteride, cerca del límite ICH para impurezas no cualificadas. Esto significa que el dihidrodutasteride es típico del proceso de fabricación de dutasteride.

Se describen diversos procesos de fabricación para dutasteride en la bibliografía y en muchas patentes. Se pueden dividir en dos clases.

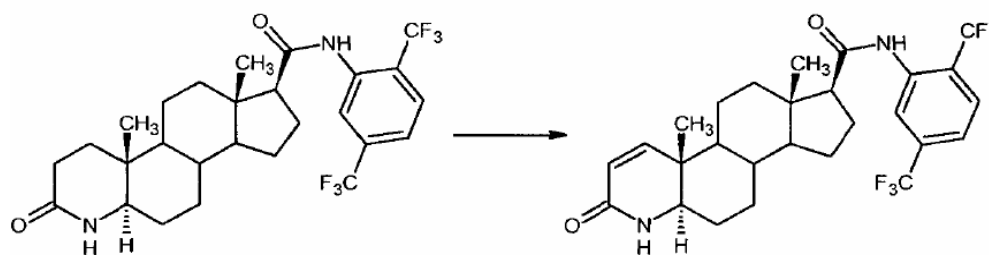
La primera describe la reacción de amidación de ácido 4-aza-androst-1-en-17-oico (denominado en lo sucesivo intermedio 1), activado sobre el grupo -COX carboxílico con 2,5-bis-trifluorometil-anilina:



1 (cuando $X = \text{OH}$)

En la misma clase de técnica anterior, la solicitud de patente publicada como W09507927 describe la activación del resto carboxílico con cloruro de tionilo, mientras que la solicitud de patente publicada como W02008101308 describe la activación con carbonildiimidazol.

En la segunda clase de técnica anterior, el dihidrodutasteride es deshidrogenado:



Ejemplos de esta reacción se describen en diversas patentes.

Cuando el proceso de fabricación pertenece a la segunda clase de técnica anterior, la presencia de dihidrodutasteride en el dutasteride final deriva del material de partida que no ha reaccionado.

Por otra parte, cuando el proceso de fabricación pertenece a la primera clase de técnica anterior anteriormente descrita el dihidrodutasteride deriva de ácido 4-aza-androstan-17-oico (en lo sucesivo indicado como intermedio 2 y denominado también "intermedio 1 hidrogenado"), impureza de intermedio 1, que es un material de partida de la síntesis, ya que el intermedio 1 procede de la deshydrogenación del intermedio 1 hidrogenado.

Por lo tanto, hay una necesidad de un método sintético para obtener dutasteride con un contenido de dihidrodutasteride dentro de los límites ICH evitando el uso de técnicas de purificación no aplicables a una producción a gran escala.

La separación de dihidrodutasteride a partir de dutasteride usando las técnicas normales de separación sólido-líquido no es posible porque el dutasteride y dihidrodutasteride conjuntamente proporcionan soluciones sólidas. Además, el dihidrodutasteride tiene un punto de fusión ($256,0^\circ\text{C}$) mayor que el dutasteride ($247,5^\circ\text{C}$), por lo que una cristalización eventual aumenta el contenido de dihidrodutasteride en el producto aislado.

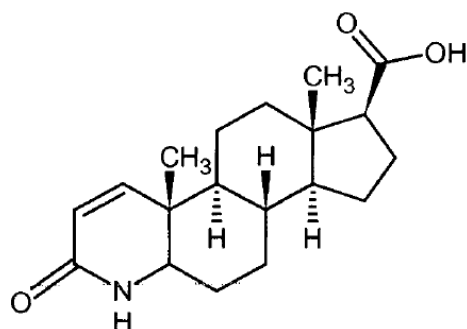
Relación en moles dutasteride/dihydrodutasteride	Punto de fusión, °C
90:1	250,2
61:39	250,6
38:62	251,7
18:82	253,5

Por lo tanto, no es posible purificar dutasteride a partir de dihydrodutasteride por medio de cristalización cuando el dutasteride es sintetizado a partir de dihydrodutasteride a través de deshidrogenación.

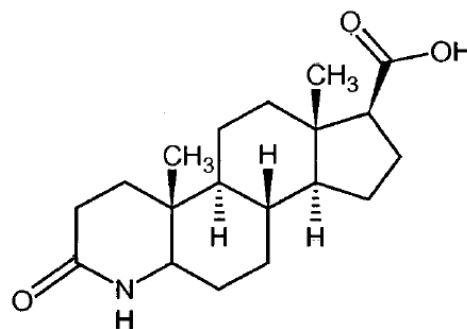
Si el dutasteride es sintetizado a través de una reacción de amidación a partir del intermedio 1, la única forma de preparar el producto final con un contenido de dihydrodutasteride dentro de los límites ICH es usar un material de partida, intermedio 1, con un bajo de nivel adecuado de intermedio 1 hidrogenado (intermedio 2).

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un proceso de separación de intermedio 1 a partir de intermedio 2 (intermedio 1 hidrogenado), que conduce a un intermedio 1 que contiene menos de 0,05% p/p de intermedio 2 con rendimientos y productividad elevados.



1



2

El intermedio 1 que contiene intermedio 2 (intermedio 1 hidrogenado) proporciona después del proceso anteriormente mencionado, dutasteride que contiene una cierta cantidad de dihydrodutasteride.

La purificación a través de cristalización de una mezcla de intermedio 1 e intermedio 2 usando disolventes convencionales no es posible porque el intermedio 2 normalmente es menos soluble que el intermedio 1.

Disolvente	Solubilidad de intermedio 1 a 25 °C, % p/p	Solubilidad de intermedio 2 a 25 °C, % p/p
Metanol	0,6	0,16
Acetato de etilo	0,02	0,003
Tolueno	< LOD	< LOD
Cloruro de metileno	0,04	0,008
Acetona	0,06	0,008
DMF	2,4	0,40
MTBE	0,009	0,001

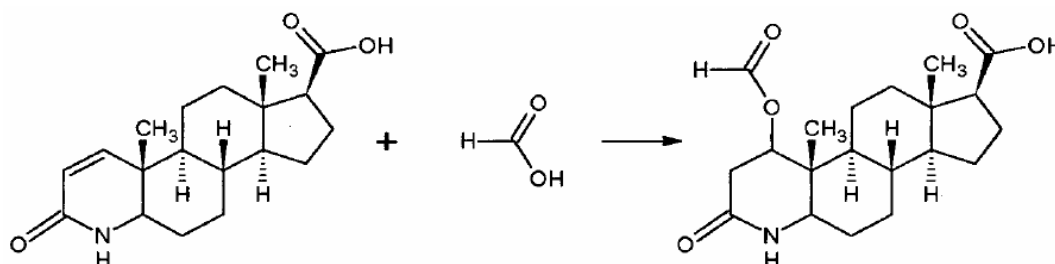
(LOD = Límite de detección)

Sorprendentemente se encontró que la solubilidad del intermedio 2 (intermedio 1 hidrogenado) en ácido fórmico es mayor que la del intermedio 1, haciendo así posible la purificación de intermedio 1 a partir de intermedio 2.

Este hecho es incluso más sorprendente porque otros disolventes de ácidos carboxílicos similares, como ácido acético y ácido propiónico, no comparten el comportamiento de solubilidad invertida mostrado por el ácido fórmico.

Disolvente	Solubilidad de intermedio 1 a 25 °C, % p/p	Solubilidad de intermedio 1 hidrogenado a 25 °C, % p/p
Ácido fórmico	7,7	20,32
Ácido acético	8,1	3,69
Ácido propiónico	6,6	3,10

Sin embargo, se encontró que no se puede realizar una cristalización convencional en ácido fórmico, ya que la solubilización de intermedio 1 a concentraciones específicas requiere temperaturas elevadas. En estas condiciones el ácido fórmico reacciona con el intermedio 1 según el siguiente esquema:



Sin embargo, se encontró que trabajando a temperaturas de menos de 40 °C, se puede realizar la purificación deseada sin disolver y seguidamente volver a precipitar el intermedio 1, sino a través de una denominada “digestión” del producto. En estas condiciones, no se produce ninguna reacción con ácido fórmico, como se describió anteriormente.

En la práctica, el sólido se pone en suspensión en ácido fórmico y se mantiene durante un cierto tiempo, preferentemente bajo agitación, hasta que se disuelve al impureza (intermedio 2).

En una realización, se usa ácido fórmico en cantidades p/p que varían en el intervalo de 3 a 4 veces la cantidad de intermedio 1 en bruto.

La temperatura de tratamiento se selecciona para que sea suficientemente baja para evitar cualquier reacción ácido fórmico en la base de intermedio 1, cuya temperatura de tratamiento será menor que 40 °C. En una realización adicional, la temperatura de tratamiento será mayor que -10 °C o menor que 0 °C y menor que 35 °C.

Esta operación se puede hacer en una única etapa de purificación o en dos etapas. Cuando el tratamiento se realiza en una etapa, se puede realizar durante un periodo de tiempo por encima de 20 horas, preferentemente por encima de 25 horas y menos de 60 horas, preferentemente menos de 50 horas. Se aplican los mismos tiempos de tratamiento para la digestión global, cuando se realiza dos etapas.

Cuando el tratamiento se realiza en dos etapas, los líquidos madres de la primera etapa pueden ser usados también para el tratamiento de una nueva tanda de dutasteride aumentando así el rendimiento.

Además, se encontró sorprendentemente que usando instalaciones de homogeneización particulares que puedan romper cristales (es decir, Ultra-Turrax®, un homogeneizador de la empresa Ika), se puede obtener el resultado deseado en una única etapa de purificación y de forma rápida. En este caso, el tiempo de tratamiento puede estar en el intervalo de 3 a 22 horas, preferentemente de 4 a 18 horas.

Preferentemente, el homogeneizador es usado a una velocidad de rotación de 4.000 a 6.000 rpm.

Los métodos anteriormente descritos tienen un elevado rendimiento y son adecuados para una producción industrial.

Ejemplos

Ejemplo 1

Purificación en el reciclado en dos etapas de los líquidos madres de la segunda fase

Fueron digeridos 100 g de intermedio 1 en bruto, que contenía 0,63% de intermedio 2 (intermedio 1 hidrogenado) a 25 °C durante 6 horas con 345 g de ácido fórmico. El sólido se filtró y se lavó metanol en el filtro. Después de secar se obtuvieron 73 g del producto sólido con un rendimiento de 73%.

La cantidad completa así aislada se puso en suspensión en 263 g de ácido fórmico y se digirió nuevamente durante 16 horas. Después de la filtración, lavado con metanol en el filtro y secado, se obtuvieron 52,7 g de intermedio 1 purificado. El rendimiento de la segunda digestión fue de 72,5%, por lo que el rendimiento global del proceso fue de 52,7%.

Se usaron 34,5 g de los líquidos madres procedentes de la segunda digestión para tratar 10 g de intermedio 1 en bruto, que contenía 0,63% de intermedio 2. Después del 24 horas de digestión, el sólido se filtró, se lavó con metanol y se secó, obteniéndose 10,5 g de un sólido que contenía 0,11% de intermedio 2. El rendimiento de esta purificación fue de 105%.

Seguidamente el producto se digirió nuevamente, con un rendimiento de 70% y un contenido de intermedio 2 por debajo de 0,05%. El rendimiento global fue de 73%.

Ejemplo 2

Purificación bajo agitación mediante Ultra Turrax®

En un reactor de 250 ml equipado con un dispositivo Ultra Turrax® 50 se introdujeron 70 g de intermedio 1 que contenía 0,63% de intermedio 2 y 241 g de ácido fórmico. La suspensión se digirió durante 5 horas a una velocidad de agitación de 5.000 rpm a 20 °C. Después de una filtración, lavado con metanol y secado se obtuvieron 48,5 g de intermedio 1 purificado, con un contenido de intermedio 2 de 0,08%. El rendimiento fue de 69%.

Ejemplo 3

Purificación bajo agitación mediante Ultra Turrax®

Se repitió el experimento del ejemplo 2 con un tiempo de digestión de 15 horas en lugar de 5 horas. Se obtuvieron 52,2 g de intermedio 1 purificado, con un contenido de intermedio 2 de 0,09%. El rendimiento fue de 75%.

Ejemplo 4

Purificación en una etapa

Se digirieron 15 g de intermedio 1 en bruto, que contenía 0,63% de intermedio 1 hidrogenado, a 25 °C durante 32 horas con 52 g de ácido fórmico. El sólido se filtró y se lavó con metanol en el filtro. Después de secar, el peso de producto sólido obtenido era de 10,7 g, con un rendimiento de 71%. El contenido de intermedio 2 fue 0,07%.

Ejemplo 5

Purificación en una etapa

Se repitió el experimento del Ejemplo 4 con un tiempo de digestión de 48 horas en lugar de 32 horas. Se obtuvieron 10,8 g, con un rendimiento de 72%. El contenido de intermedio 2 fue de 0,06%.

Ejemplo 6

Preparación de dutasteride partiendo de intermedio 1 obtenido en el Ejemplo 1

En un reactor de 0,5 l equipado con un agitador mecánico, un condensador, un termómetro, un embudo de goteo y un baño de calentamiento a 25 °C se introdujeron 40 g de intermedio 1 que contenía 0,04% de intermedio 2, 1044 g de tolueno y 40 g de piridina. A la suspensión obtenida, mantenida a 0 °C, se añadió una solución que contenía 18 g de cloruro de tionilo en 29 g de tolueno en aproximadamente 40 minutos a través del embudo de goteo. La masa de reacción se mantuvo bajo agitación a 18 °C durante aproximadamente 4 horas. Seguidamente se añadieron 0,31 g de dimetilaminopiridina y 29 g de 2,5-bis(trifluorometil)anilina. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante aproximadamente 20 °C y seguidamente se enfrió a 25 °C. Seguidamente la suspensión se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado G4 y se lavó con 600 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se pusieron juntas y se lavaron en el reactor a 50 °C bajo agitación con KOH al 10% (2 x 256 ml), HCl al 10% (1 x 256 ml) y agua (1 x 256 ml). Seguidamente la fase orgánica se concentró bajo vacío a 50 °C. Se añadieron 160 g de acetonitrilo al residuo concentrado y la mezcla se llevó a reflujo hasta la disolución completa del sólido. La solución se enfrió a 0 °C, el sólido cristalizado se filtró en un filtro de vidrio sinterizado G4, se lavó con acetonitrilo (3 x 15 ml) y se secó en una estufa bajo vacío a 70 °C durante aproximadamente 8 horas. Se obtuvieron 38 g de dutasteride sólido blanco, con una pureza por HPLC de 99,5% y un contenido de dihidrodutasteride de 0,07%.

Ejemplo 7

Preparación de dutasteride del intermedio 1 obtenido en el ejemplo 2

- En un reactor de 0,5 l equipado con un agitador mecánico, un condensador, un termómetro, un embudo de goteo y un baño de calentamiento a 25 °C se introdujeron 5 g de intermedio 1 que contenía 0,09 % de intermedio 2, 130 g de tolueno y 5 g de piridina. A la suspensión obtenida, mantenida a 0 °C, se añadió una solución que contenía 2,2 g de cloruro de tionilo en 3,6 g de tolueno en aproximadamente 40 minutos, a través del embudo de goteo. La masa de reacción se mantuvo bajo agitación a 18 °C durante aproximadamente 5 horas. Seguidamente se añadieron 0,04 g de dimetilaminopiridina y 3,7 g de 2,5-bis(trifluorometil)anilina. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante aproximadamente 20 horas y seguidamente se enfrió a 25 °C. Seguidamente la suspensión se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado G4 y se lavó con 600 ml acetato de etilo. Las fases orgánicas se pusieron juntas y se lavaron en el reactor a 50 °C bajo agitación KOH al 10% (2 x 32 ml), HCl al 10% (1 x 32 ml) y agua (1 x 32 ml). Seguidamente la fase orgánica se concentró bajo vacío a 50 °C. Se añadieron 20 g de acetonitrilo al residuo concentrado y la mezcla se llevó a reflujo hasta la disolución completa del sólido. La solución se enfrió a 0 °C, el sólido cristalizado se filtró en el filtro de vidrio sinterizado G4, se lavó con acetonitrilo (3 x 2,5 ml) y se secó en una estufa bajo vacío a 70 °C durante aproximadamente 8 horas. Se obtuvieron 3 g de dutasteride sólido blanco, con una pureza por HPLC de 99,6% y un contenido de dihidrodutasteride de 0,12%.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la separación de ácido 4-aza-androstan-17-oico a partir de ácido 4-aza-androst-1-en-17-oico, que comprende las etapas de tratar ácido 4-aza-androst-1-en-17-oico en bruto con ácido fórmico a una temperatura menor que 40 °C y recuperar el ácido 4-aza-androst-1-en-17-oico purificado que contiene ácido 4-aza-androstan-17-oico en un tanto por ciento p/p de menos de 0,05%.
2. Proceso según la reivindicación 1, en el que dicho tratamiento se hace bajo agitación.
3. Proceso según la reivindicación 1 o 2, en el que dicho tratamiento se hace a una temperatura de tratamiento mayor que -10 °C o mayor que 0 °C y menor que 35 °C.
4. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la duración del tratamiento es de más de 4 horas.
5. Proceso según la reivindicación 4, en el que la duración del tratamiento está por encima de 20 horas, o por encima de 25 horas y menos de 60 horas o menos de 50 horas.
6. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el tratamiento con ácido fórmico se realiza bajo agitación por medio de un homogeneizador.
7. Proceso según la reivindicación 6, en el que dicho homogeneizador funciona a una velocidad de rotación de 4.000 a 6.000 rpm.
8. Proceso según la reivindicación 6 ó 7, en el que el tiempo de tratamiento está en el intervalo de 3 a 22 horas o de 4 a 18 horas.
9. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el tratamiento se realiza en dos etapas.
10. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el ácido fórmico es usado en cantidades p/p que varían en el intervalo de 3 a 4 veces la cantidad de ácido 4-aza-androst-1-en-17-oico en bruto.
11. Proceso para la síntesis de dutasteride, que comprende la etapa de convertir ácido 4-aza-androst-1-en-17-oico obtenido según el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en dutasteride a través de la activación del grupo carboxílico de dicho ácido 4-aza-androst-1-en-17-oico y la subsiguiente anidación.
12. Proceso según la reivindicación 11, en el que dicho grupo carboxílico activado se hace reaccionar con 2,5-bis(trifluorometil)anilina.
13. Composición de ácido 4-aza-androst-1-en-17-oico y ácido 4-aza-androstan-17-oico en el que el tanto por ciento p/p de ácido 4-aza-androstan-17-oico con respecto a la suma de ácido 4-aza-androst-1-en-17-oico y ácido 4-aza-androstan-17-oico es de menos de 0,05%.