(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 534 587**

(51) Int. Cl.:

C07J 43/00 (2006.01)
C07J 31/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2005** **E 11178005 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015** **EP 2428519**

(54) Título: **Composición para la preparación de 17-vinil-triflatos como intermedios**

(30) Prioridad:

24.08.2004 GB 0418900
24.08.2004 GB 0418901
24.08.2004 US 603558 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2015

(73) Titular/es:

BTG INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)
5 Fleet Place
London, Greater London EC4M 7RD, GB

(72) Inventor/es:

BURY, PAUL

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 534 587 T3

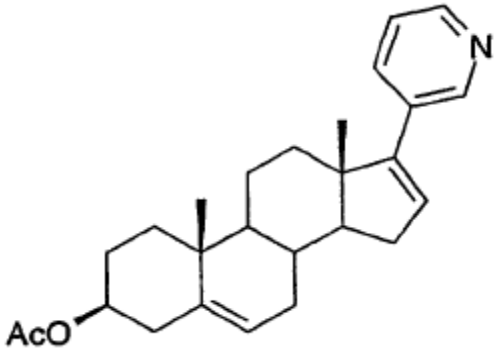
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Composición para la preparación de 17-vinil-triflatos como intermedios

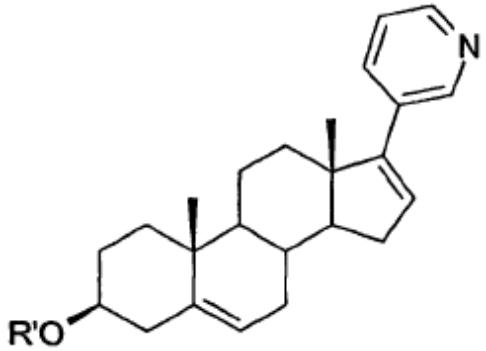
La presente invención se refiere a una composición que se manifiesta en un procedimiento para la preparación del compuesto abiraterona o a una de sus sales o derivados.

Acetato de abiraterona de fórmula:

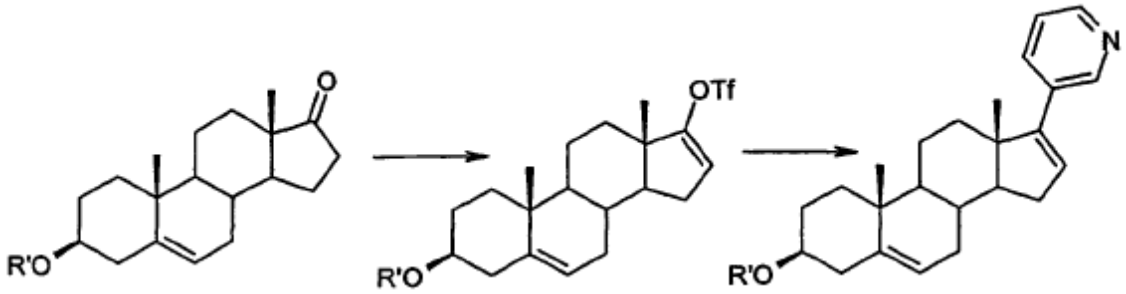


es un potente inhibidor selectivo, activo por vía oral de la enzima clave en la síntesis de testosterona, 17α-hidroxilasa-C17,20-liasa, conocido también como inhibidor del esteroide 17α-monooxigenasa o citocromo $P450_{17A}$ humano. La supresión de la síntesis de testosterona se ha demostrado con acetato de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata.

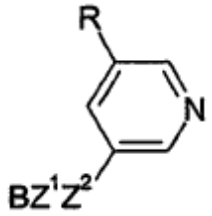
El compuesto se dio a conocer en primer lugar en el documento WO-A-93/20097, con un procedimiento de síntesis más para el compuesto en el documento WO-A-95/09178 (ambos de British Technology Group Limited). En particular, el documento WO-A-95/09178 da a conocer la síntesis de un compuesto de fórmula:



en la que el sustituyente R' en 3β es hidrógeno o un grupo acilo inferior con 2 a 4 átomos de carbono. Uno de los procedimientos dados a conocer lo hace a partir de la cetona correspondiente a través del esteroide enol triflato (trifluorometilsulfonato):



El documento WO-A-95/09178 sugiere reemplazar el triflato por un intermedio de yoduro de vinilo correspondiente y utiliza este para preparar compuestos haciendo reaccionar éste con un borano sustituido en (3-piridil) de fórmula:

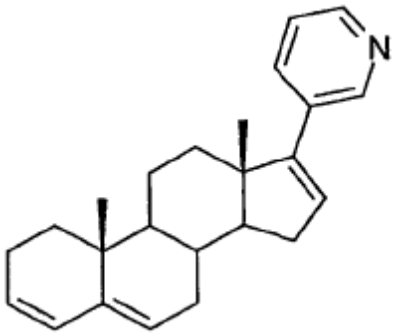


en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1-4 átomos de carbono y Z^1 y Z^2 representan independientemente hidroxi, alcoxi o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o Z^1 y Z^2 representan conjuntamente un grupo alquilendioxi de 2 o 3 átomos de carbono.

El intermedio triflato también está descrito en *J. Med. Chem.* (1995), 38(13), 2463-71 (Potter *et al.*); *J. Med. Chem.* (1997), 40(20), 3297-3304 (Ling *et al.*); *J. Med. Chem.* (2000), 43(22), 4266-4277 (Hartmann *et al.*);*Journal für Praktische Chemie / Chemiker-Zeitung* (1993), 335(5), 439-44 (Schweder *et al.*); *Tet. Lett.* (1990), 31(13), 1889-1892 y *Tet. Lett.* (1991), 32(12), 1579-82 (ambos Ciattini *et al.*); *Archiv. der Pharmazie* (Weinheim, Alemania) (2001), 334(12), 373-374 y *Steroid Biochem. Molec. Biol.* (2003), 84, 555-562 (ambos Haidar *et al.*); *Synthesis* (1986), 320-322 (Cacchi *et al.*); y *J. Organomet. Chem.* (1989), 367(3), 375-82 y *Synth. Commun.* (1987), 17(12), 1389-402 (ambos Orsini *et al.*). Todas estas referencias preparan el triflato intermedio según el procedimiento recomendado en un estudio titulado "Perfluoroalkanesulfonic Esters: Methods of Preparation and Application in Organic Chemistry", Synthesis, 1982, 85-126 (Stang *et al.*).

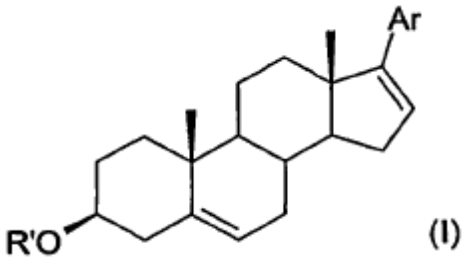
La página 107 del estudio aboga contra el uso de bases simples como piridina, lutidina o trietilamina, en cuanto que éstas dan subproductos indeseables en la etapa de triflato. Stang *et al.* recomiendan en lugar de éstas la utilización de 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (DTBMP), a pesar del hecho de que esta base es costosa. Así todas las síntesis descritas del intermedio triflato de abiraterona hasta ahora han utilizado DTBMP, u ocasionalmente 2,6-di-terc-butilpiridina.

Los presentes inventores han observado que la reacción del triflato original, que hasta ahora parecía no ser la ruta preferida, todavía tenían determinadas características atractivas. Sin embargo, también observaron que utilizando la base DTBMP cuando R' es un grupo acilo inferior puede conducir a la eliminación del ácido, dando un subproducto indeseable de fórmula:



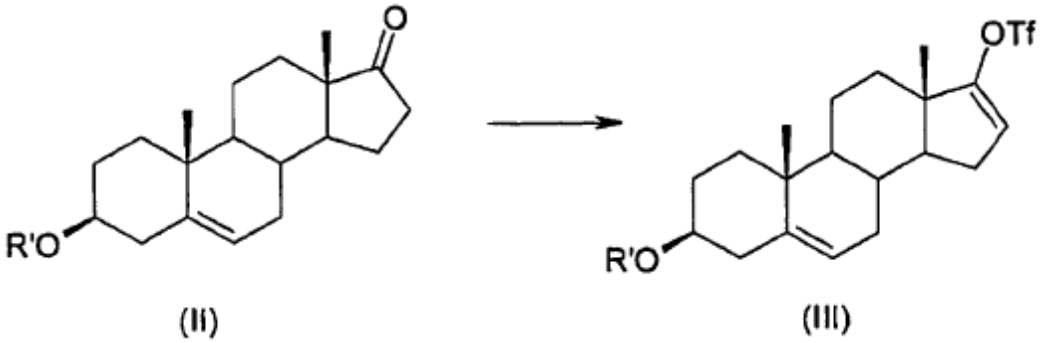
Los inventores actualmente han desarrollado una ruta mejor en el que la la producción del subproducto indeseable se reduce a niveles aceptables. Esto significa que el proceso de purificación se ha simplificado, en la medida en que pueden eliminarse las etapas costosas y lentas de cromatografía en columna. En la medida en que éste no utiliza el reactivo costoso DTBMP, contrariamente a la enseñanza de Stang *et al.*, la ruta se hizo comercialmente más atractiva aún.

Por consiguiente la presente invención comprende una composición que se manifiesta en un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula(I):



en la que Ar representa un anillo completamente insaturado opcionalmente sustituidos de cinco o seis eslabones que contiene al menos un átomo de nitrógeno y se une al sistema de anillo principal por medio de un enlace carbono-carbono; y

R' representa hidrógeno o un grupo acilo inferior con 2 a 4 átomos de carbono;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;
el proceso incluye una etapa de formación del triflato mediante la cual una cetona de fórmula (II) se convierte en un triflato de fórmula (III), ambos están presentes en las composiciones de la presente invención:



en la que R' es como se definió anteriormente, o uno de sus derivados protegido;

la etapa de formación del triflato se lleva a cabo en presencia de, y la composición contiene, una base que comprende una amina terciaria o heterocíclica, tal que el pK_a del ácido conjugado a 25ºC está en el intervalo de 5,21 a 12, seleccionada de la lista de la tabla 1 siguiente.

Utilizando el procedimiento en el cual la composición de la presente invención se manifiesta, resulta posible un método para la preparación del compuesto de fórmula (I) que no requiere ninguna purificación cromatográfica en ninguna etapa de la síntesis.

El pK_a del ácido conjugado es el logaritmo negativo de la constante de disociación del ácido, K_a, y generalmente se refiere a la capacidad de un grupo ionizable del compuesto orgánico para donar un protón (H^+) en medio acuoso. Sin embargo, en el episodio que el compuesto no es soluble en agua, el valor utilizado puede referirse a la constante de disociación en una mezcla acuosa que contiene un cosolvente tal como el etanol.

Las bases son las presentadas en la tabla 1:

Tabla 1: Bases

Base	pK_a del ácido conjugado a 25ºC
piridina,	5,21
2,6-lutidina,	6,75
N-metilmorfolina,	7,38
1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO),	8,82
trimetilamina,	9,81
trietilamina,	10,6
N,N-diisopropiletilamina (DIPEA),	11
quinuclidina	11,0
1,8-diazabiciclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU)	12

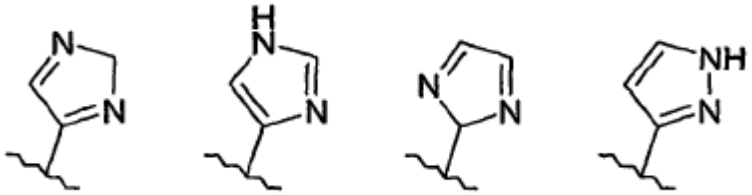
Preferentemente el pK_a del ácido conjugado a 25°C está dentro del intervalo de 6,75 a 10,6. Más preferentemente la base es 2,6-lutidina o trietilamina.

A modo de comparación, el pK_a del ácido conjugado de 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina es 4,41 en disolvente EtOH al 50% a 27 ± 2°C, véase *J. Org. Chem.* (1973), 38, 1123-1126 (Deutsch *et al.*). El pK_a del ácido conjugado de 2,6-di-terc-butil-piridina es 4,95. Ambos están fuera del intervalo especificado en la presente invención.

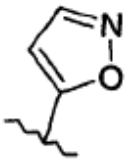
Preferentemente la etapa de formación del triflato se lleva a cabo en, y la composición de la invención contiene, un disolvente que comprende un disolvente orgánico clorado o un éster orgánico. Los ésteres orgánicos adecuados incluyen acetato de etilo. Preferentemente el disolvente es un disolvente orgánico clorado como cloroformo y en particular diclorometano o 1, 2-dicloroetano.

Ar puede representar cualquier anillo completamente insaturado opcionalmente sustituido de cinco o seis eslabones que contiene al menos un átomo de nitrógeno y se unió al sistema de anillo principal por medio de un enlace carbono-carbono. La sustitución opcionalmente puede adoptar la forma de un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Preferentemente el anillo completamente insaturado contiene uno o dos heteroátomos, siendo por lo menos uno de ellos nitrógeno. Los anillos completamente insaturados de cinco eslabones incluyen pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol e isoxazol. Los anillos aromáticos de seis eslabones totalmente insaturados incluyen los anillos aromáticos piridina, pirazina, pirimidina y piridazina. Preferentemente Ar representa un anillo totalmente insaturado insustituido de cinco eslabones, o un anillo aromático de seis eslabones opcionalmente sustituido con un único sustituyente.

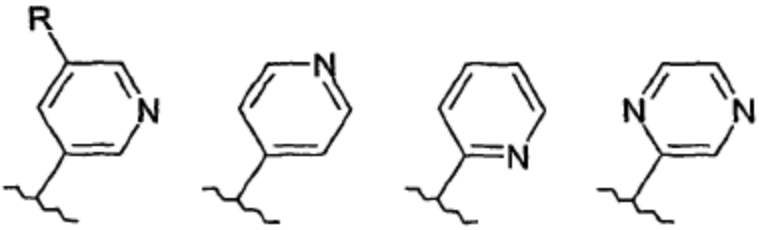
En el caso de Ar que representa un anillo completamente insaturado de cinco eslabones insustituido, los valores preferidos incluyen:



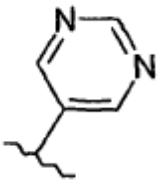
y



En el caso de Ar que representa un anillo aromático opcionalmente sustituido con un único sustituyente, los valores preferidos incluyen:



y

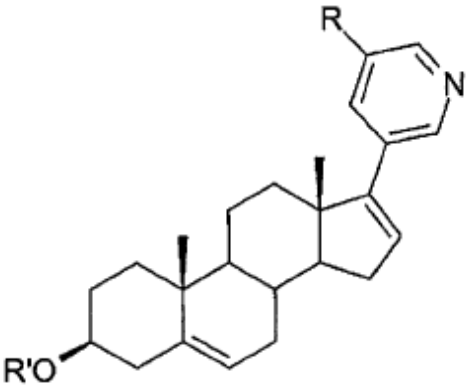


en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En el caso en el que R' representa un átomo de hidrógeno, el grupo protector podría ser cualquier grupo adecuado para proteger alcoholes, como se explica en "Protective groups in organic synthesis", 3ª ed., Theodora W. Greene y Peter G. Wuts, publicado por John Wiley, ISBN 0-471-16019-9. Por ejemplo, podrían protegerse como un bencilo, metoximetilo (MOM) o éter silílico.

Preferiblemente R' representa un grupo aciloxi inferior, en cuyo caso normalmente no sería necesaria mayor protección, especialmente acetilo.

Preferentemente el compuesto de Fórmula I es un compuesto de fórmula:



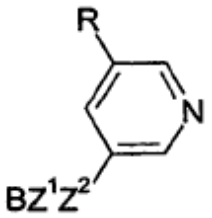
en la que R y R' son como se definieron anteriormente, representando R preferentemente un átomo de hidrógeno. Aún más preferentemente R' representa acetilo y R representa un átomo de hidrógeno, siendo el compuesto de fórmula (I) acetato de abiraterona.

El agente de formación de triflato preferido empleado en el procedimiento y que aparece en la composición de la invención, es el anhídrido tríflico (Tf_2O). Para minimizar la descomposición del producto, preferentemente se añade la base a la mezcla de reacción poco después del anhídrido tríflico, es decir quince minutos o menos. La mezcla de reacción se enfría preferentemente; una hora después de la adición de la base, de nuevo para minimizar la descomposición del producto.

Los inventores han observado que la utilización de grandes excesos de base conducen a poca conversión de la cetona de fórmula (II) en el triflato de fórmula (III) y que la utilización de grandes excesos de anhídrido tríflico puede conducir a la rápida descomposición del producto. Para la conversión óptima de la cetona de fórmula (II) en el triflato, el número de equivalentes de anhídrido tríflico preferentemente no es inferior al número de equivalentes de base. Los inventores también han observado que reduciendo la cantidad de base a niveles subestequiométricos no se afectaba la conversión.

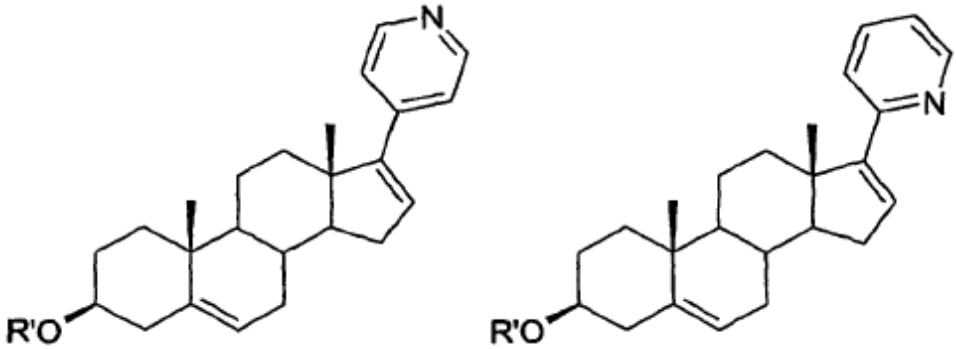
Por lo tanto preferentemente la etapa de formación del triflato se realiza utilizando entre 1,0 y 1,5 equivalentes, más preferentemente entre 1,1 y 1,4 equivalentes, de anhídrido tríflico con relación a la cetona de fórmula (II); y entre 0,75 y 1,5 equivalentes de base, más preferentemente entre 0,8 y 1,4 equivalentes, con relación a la cetona de fórmula (II), en el que el número de equivalentes de anhídrido tríflico es mayor o igual al número de equivalentes de base. Más preferentemente, el número de equivalentes de anhídrido tríflico es mayor que el número de equivalentes de base.

La preparación de la cetona de fórmula (II) y la conversión del triflato de fórmula (III) a un compuesto de fórmula (I), son por procedimientos conocidos. De este modo, el triflato de fórmula (III), o un derivado protegido del mismo, puede hacerse reaccionar con un borano sustituido de fórmula BZ^1Z^2Ar, en la que Ar es como se ha definido anteriormente y Z^1 y Z^2 representan independientemente hidroxi, alcoxi o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono cada uno o Z^1 y Z^2 representan conjuntamente un grupo alquilendioxi de 2 ó 3 átomos de carbono; en presencia de un complejo de paladio y un disolvente polar, mediante el acoplamiento de Suzuki. Esto se da a conocer en el documento WO-A-93/20097, utilizando un borano sustituido en (3-piridil) de fórmula:

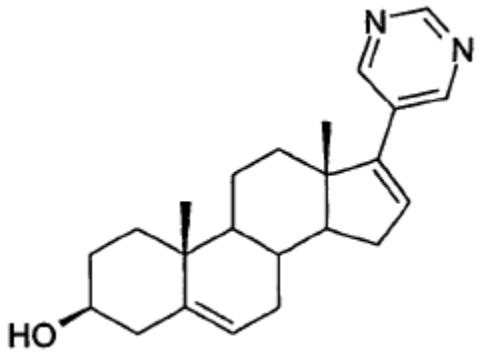


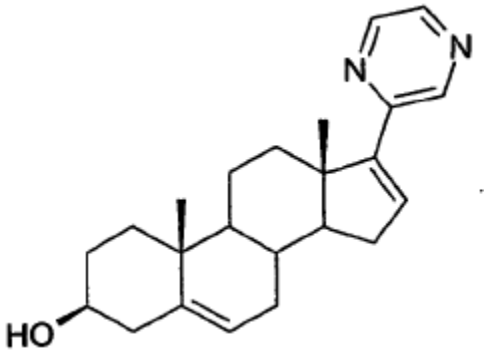
en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

La conversión del triflato de fórmula (III) a los siguientes tipos de compuestos:

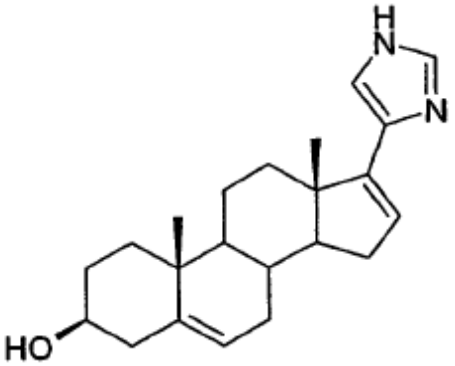


se da a conocer en *J. Med. Chem* .(1995), 38(13), 2463-71 (Potter *et al.*). La conversión de los siguientes compuestos:

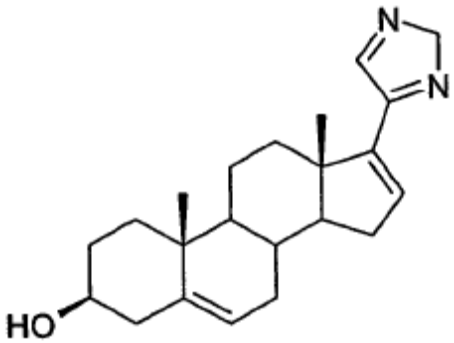


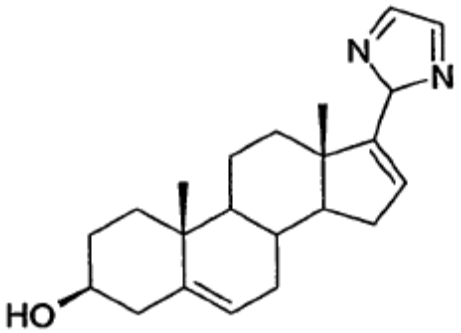


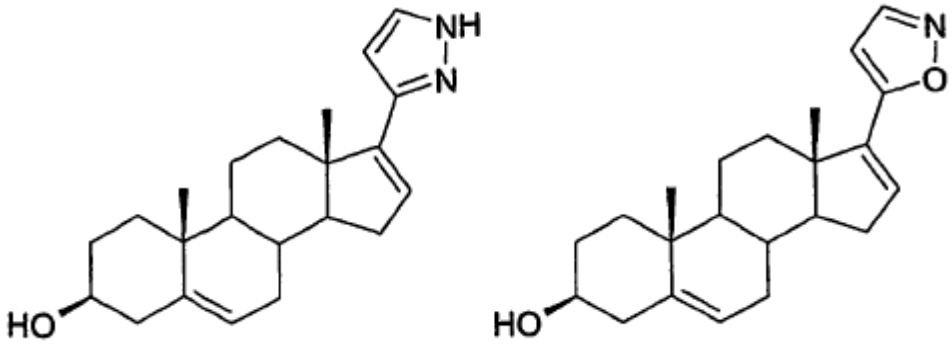
se da a conocer en *Archiv der Pharmazie* (2001), 334(12), 373-374 y *J. Steroid Biochem. Molec. Biol*. (2003), 84, 555-562 (ambos de Haidar *et al*.). y en *J. Med. Chem*. (2005), 48(8), 2972-2984 (Venkatesh *et al*.). La conversión al compuesto siguiente:



se da a conocer en *J. Med. Chem*. (1997), 40(20), 3297-3304 (Ling *et al*.). La síntesis de los compuestos siguientes:

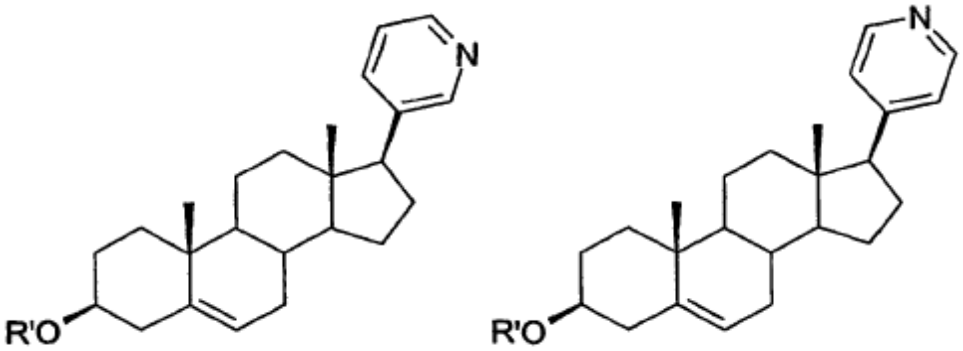






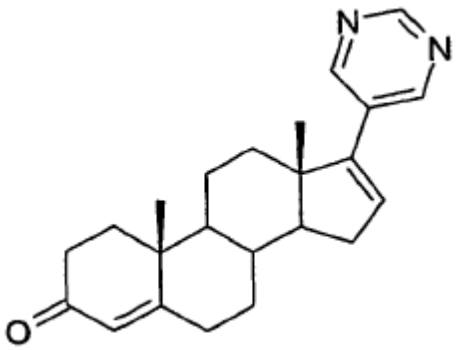
se da a conocer en los documentos nº 5994334 de Estados Unidos y WO-A-98/33506 (Universidad de Maryland en Baltimore). Todos estos procedimientos pueden utilizarse en la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden reaccionar más para formar otros derivados. Así pueden reducirse como se da a conocer en *J. Med. Chem*. (1995), 38(13), 2463-71 (Potter *et al.*), donde se preparan los compuestos de los siguientes tipos:

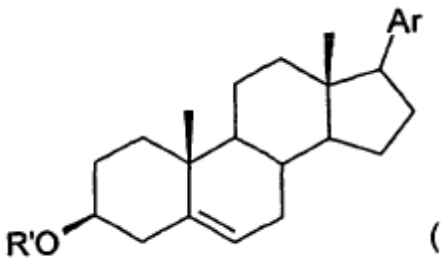


utilizando hidrazina y acético en etanol e hidruro sódico bis(2-metoxietoxi)-aluminio (rojo-A1) y cloruro de zinc en THF, respectivamente.

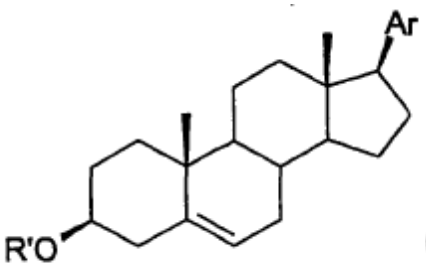
Alternativamente pueden oxidarse como se da a conocer en *Archiv der Pharmazie* (2001), 334(12), 373-374 (Haidar *et al.*), donde se prepara el siguiente compuesto:



Así en otro aspecto de la invención el compuesto de fórmula (I), o uno de sus derivados protegidos, se hace reaccionar más utilizando un agente reductor para dar un compuesto de fórmula (IV) o (IVA):

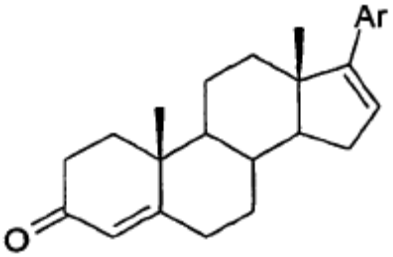


(IV)



(IVA)

o utilizando un agente oxidante para dar un compuesto de fórmula (V):



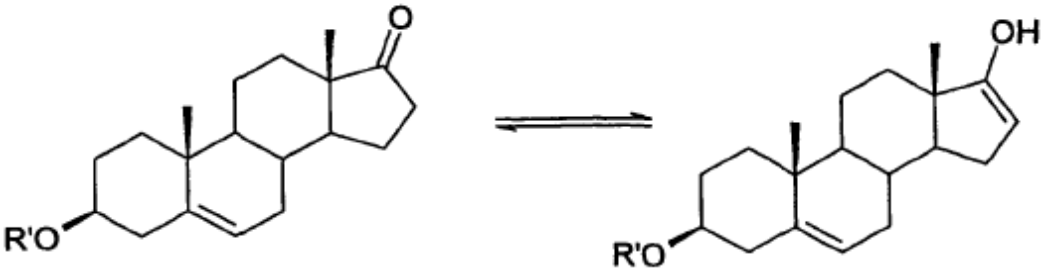
(V)

en la que R' y son Ar son como se definieron anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados como sales, p. ej., el hidrocloruro y convertirse en la forma de base libre y posteriormente en otras sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables convencionales como los acetatos, citratos, lactatos, alcansulfonatos (p. ej., metansulfonato) y tartratos opcionalmente sustituidos en la medida en que puedan parecer adecuados.

En la presente memoria , el término "alquilo" incluye tanto los de cadena lineal como ramificada. Se aplica un convenio análogo a otros términos genéricos como "alcoxi", "acilo" y "alquilendioxi".

Debe sobreentenderse que todas las cetonas de fórmula (II) dadas a conocer pueden presentar el fenómeno de tautomería y que las fórmulas que se muestran en esta especificación representan sólo una de las posibles formas tautómeras. Debe sobreentenderse por lo tanto, que la invención no se limita simplemente a cualquier forma tautómera que se ilustra. Por ejemplo, la cetona de fórmula (II) también puede existir en forma de enol de fórmula (IIA)



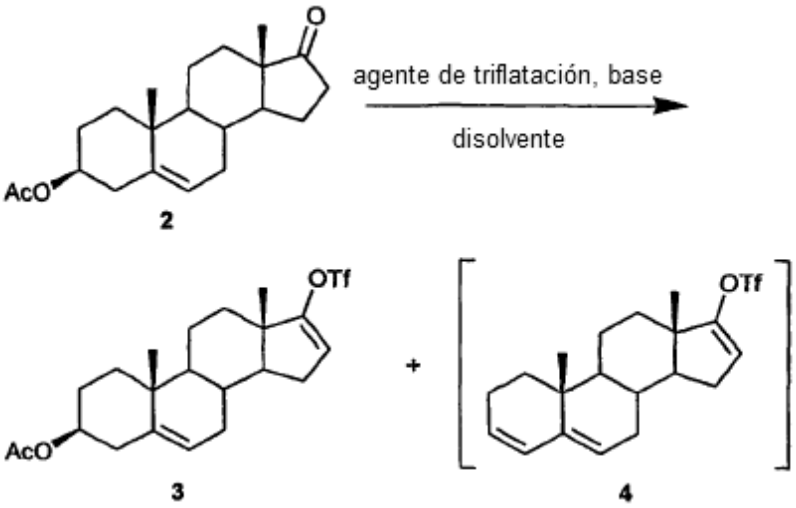
(II) (IIA)

La invención es ilustrada mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1: Investigaciones preliminares en las etapas de reacción

<u>Etapa 1: Formación de la triflato</u>

La formación de la triflato también puede dar la impureza eliminada 4, que es muy difícil de eliminar por cristalización:



Se probó una serie de bases utilizando diclorometano como disolvente (tabla 2). El % de conversión y las concentraciones de impureza **4** se determinaron por RMN ^{1}H.

Tabla 2: Bases alternativas para la formación del triflato

Agente de triflatación	Base	Disolvente	Tiempo	% de conversión[2]	% de 4[2]
Tf_2O (1,0 eq.)	2,6-lutidina (1,2 eq.)	DCM	24 h	60%	0%
Tf_2O (1,1 eq.)	2,6-lutidina (1,4 eq.)	DCM	3 h	25%	0%
Tf_2O (1,1 eq.)	2,6-lutidina (1,7 eq.)	DCM	2,5 h	13%	0%
Tf_2O (1,1 eq.)	2,6-lutidina (1,0eq.)	DCM	4,5 h[1]	85%	0%
Tf_2O (1,1 eq.)	Et_3N (1,4 eq)	DCM	3 h	40%	0%
Tf_2O (1,1 eq.)	Et_3N (1,7 eq)	DCM	2,5 h	7%	0%
Tf_2O (1,1 eq.)	Et_3N (1,0 eq)	DCM	1,5 h	50%	0%
Tf_2O (1,1 eq.)	Et_3N (1,0 eq)	DCM	4,5 h[1]	77%	0%
Tf_2O (1,1 eq.)	$^1Pr_2EtN$ (1,0 eq)	DMC	4,5 h[1]	80%	0%
Ejemplos comparativos:					
Tf_2O (1,0 eq.)	2,6-di-terc-butil-metil piridina (1,2 eq)	DCM	16 h	80%	Vestigios
Tf_2O (1,1 eq.)			3 h	100%	17%

1. Base añadida a una mezcla de **2** y anhídrido tríflico

2. Conversión y % de **4** determinado por RMN ^{1}H

Repitiendo las condiciones de reacción descritas en la técnica anterior, utilizando 2,6-di-terc-butil-4-metil piridina como base, se llegó a la terminación cuando se utilizaron 1.4 equivalentes de base. Sin embargo, el 17% del producto era la impureza eliminada.

Cuando se repitieron las condiciones con 2,6-lutidina y Et_3N como base (1.4 eq) continuaron las reacciones a alrededor del 40% de conversión con ninguna prueba del producto **4** eliminado.

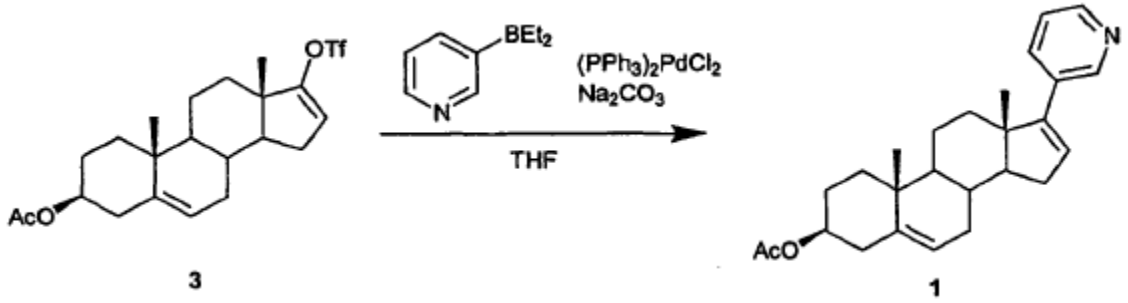
Se había demostrado que la reacción continuó más con una equivalencia mayor de 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina. Sin embargo, cuando 2, 6-lutidina o Et_3N se utilizó como la base, se inhibió la reacción. Por lo tanto, la cantidad de base se cortó a 1 eq. y la conversión aumentó hasta el 50% después de 90 minutos.

Esto indica que la reacción se inhibió por exceso base, por lo que el procedimiento se cambió a una adición lenta de la base (0,76 mmol. en 15 minutos) a una mezcla de 2 y Tf_2O. La reacción llegó a alrededor del 80% de conversión en 4,5 horas con Et_3N, 2,6-lutidina y $^iPr_2EtN$.

Cuando el tiempo de adición se amplió a 3,5 horas la conversión continuó siendo alrededor del 80% con todas las bases. Sin embargo cuando el tiempo de adición se redujo a 2 minutos la reacción continuó a sólo 45% conversión.

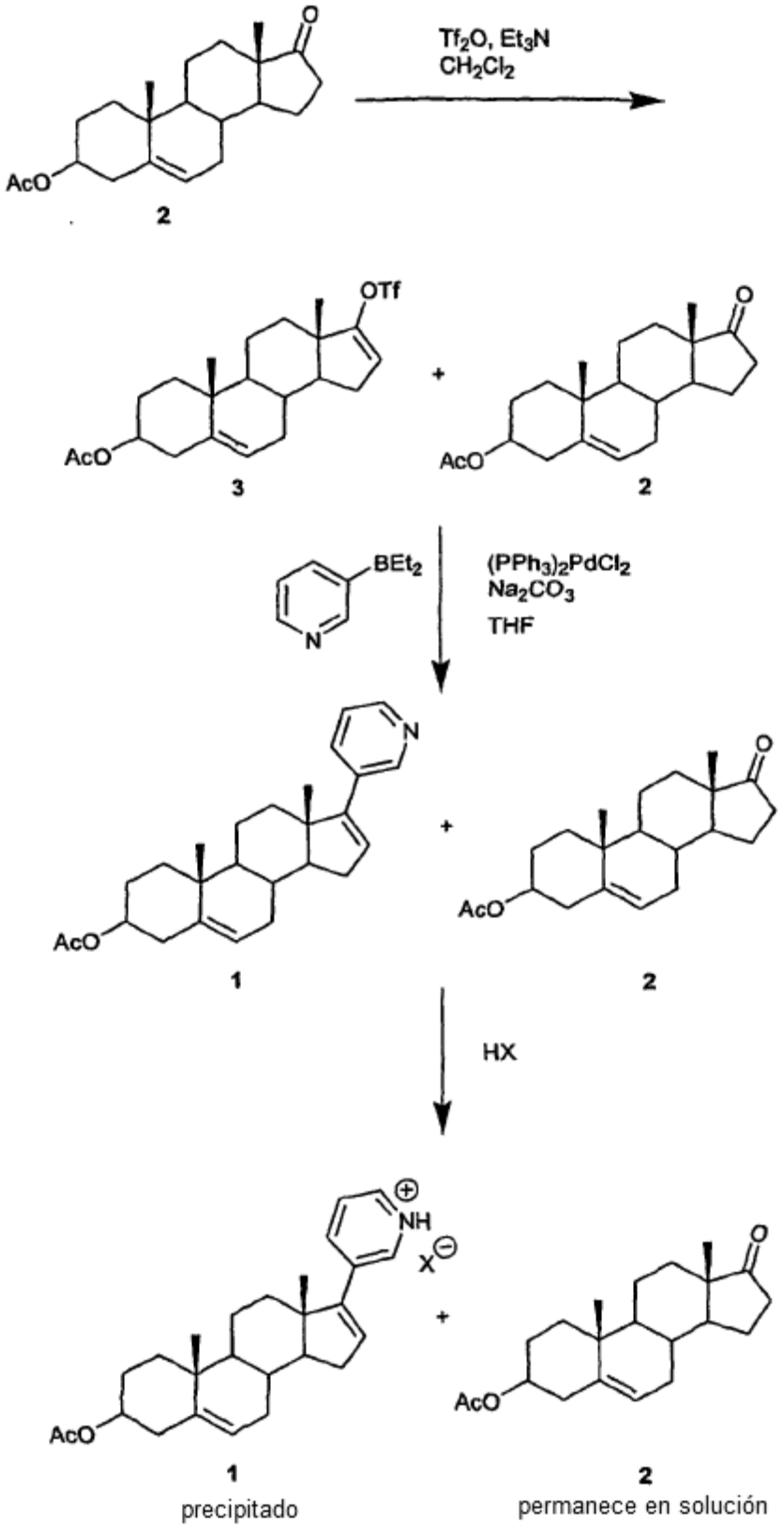
Etapa 2 - Acoplamiento de Suzuki

El acoplamiento de la Suzuki se realizó utilizando los procedimientos publicados. Se utilizó el producto de la formación triflato en el acoplamiento de Suzuki impurificado.



Ejemplo 2: Síntesis de acetato de abiraterona 1 a mayor escala

La síntesis se llevó a cabo como en el esquema 1.



Esquema 1

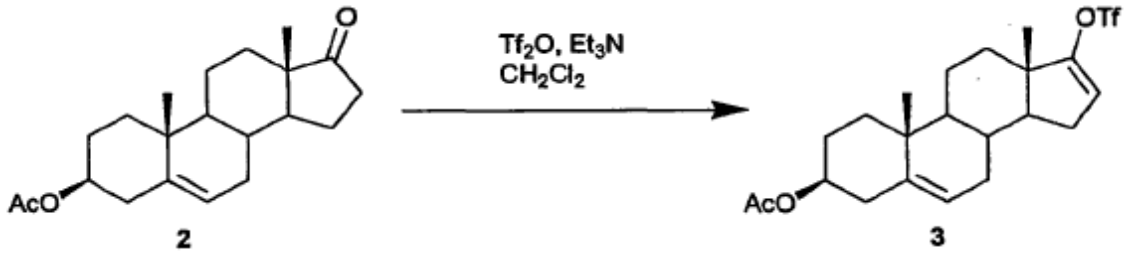
La ruta optimizada se realizó a escala de 10 g. La formación de la triflato proporcionó el producto en bruto con un rendimiento del 80% (11,20 g) con una relación producto a material inicial de 3:1.

la reacción de la Suzuki se llevó a cabo en el producto crudo utilizando una carga de catalizador de 0,5 mol %. El producto de la reacción de Suzuki se aisló con un rendimiento cuantitativo en brutoo (9,54 g). La proporción de producto a cetona 2 fue 3:1. Este rendimiento también fue simultáneo con las reacciones a escala menor.

El acetato de abiraterona se purificó por formación y cristalización de su sal metanosulfonato de EtOAc/MTBE. La sal se aisló con un rendimiento del 64% (7,65 g) y con 87,7% de pureza. Ésta se recristalizó posteriormente en un volumen mínimo de alcohol isopropílico en ebullición (95 cm^3) para producir la sal en 63% de recuperación (4,85 g) y en 96,4% de pureza.

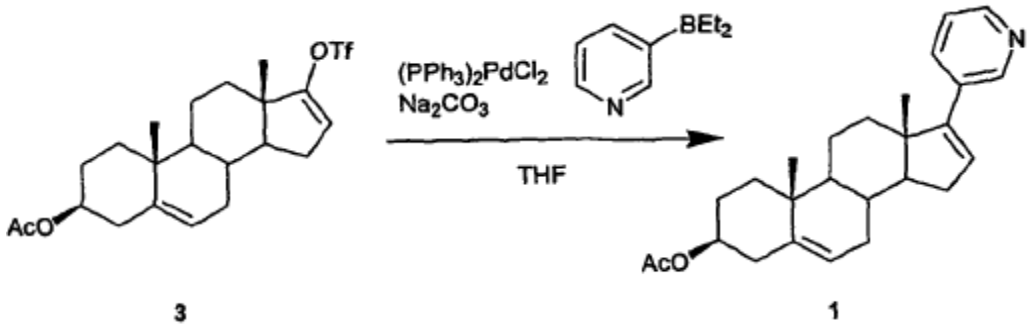
Experimental

Formación de triflato 3



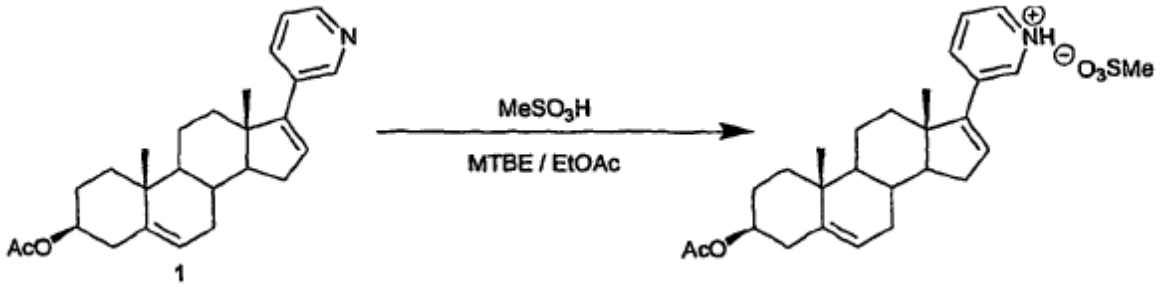
A una solución agitada de acetato de deshidroepiandrosterona **2** (10 g, 30,3 mmol.) en CH_2Cl_2 (100 cm^3, 10 vol.) se añadió Tf_2O (5,60 cm^3, 33,3 mmoles, 1.1 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. Una solución de trietilamina (4,22 cm^3, 30,3 mmol, 1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (100 cm^3, 10 vol.) se agregó durante 25 minutos. La solución púrpura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La reacción se enfrió; por adición de agua (150 cm^3, 15 vol.) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (75 cm^3, 7,5 vol.) y se combinaron las capas orgánicas. La fracción orgánica se lavó con HCl 2 N (75 cm^3, 7,5 vol.) y salmuera (75 cm^3, 7,5 vol.). La capa orgánica se trató con $MgSO_4$ y carbón activado (7., g, 0,7 eq. en peso) durante 10 minutos. La suspensión se filtró a través de un alnohadilla de Celite™ y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un aceite de color marrón, 11.20 g (80% de rendimiento en bruto). RMN ^1H ($CDCl_3$) mostró la proporción del producto 3 a material departida era 2 a 3:1

Acetato de Abiraterone 1



$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (97 mg, 0,14 mmol, 0,006 eq.) dietil-(3-piridil)borano (6,11 g, 41,5 mmoles, 1,7 eq.) y Na_2CO_3 2 M (acuoso) (55 cm^3, 111 mmoles, 4,5 eq.) se agregaron consecutivamente a una solución agitada de la mezcla de triflato **3** y cetona **2** (11,20 g, 27,7 mmoles suponiendo que todo el sustrato es triflato 3) en THF (130 cm^3, 10 vol.). La reacción se calentó a 80°C y se agitó a esta temperatura durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo (130 cm^3, 11 vol.) y agua (130 cm^3, 11 vol.). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (65 cm^3, 5,5 vol.). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida para producir un aceite de color marrón. Este aceite se agitó en MeOH (35 cm^3, 3 vol.) y se calentó suavemente con un cañón de aire caliente. Precipitó un sólido blanco (dietil-(3-piridil)borano sin reaccionar) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un aceite marrón (9,54 g, 100% de rendimiento). Por RMN ^1H se demostró que este material es una mezcla 3:1 de acetato de abiraterone 1 y cetona 2.

Formación de la sal



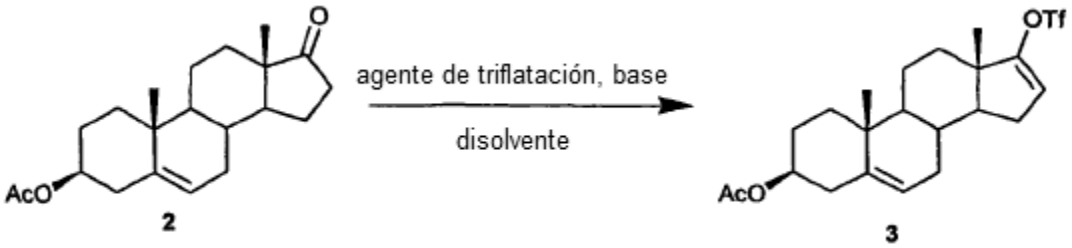
Se añadió ácido metansulfónico (1,86 cm^3, 25,6 mmoles, 1.05 eq) a una solución agitada de la mezcla de **1** y **2** (9.54 g, 24.4 mmoles suponiendo enteramente esteroide **1**) en una mezcla de MTBE (50 cm^3, 5 vol.) y acetato de etilo (50 cm^3, 5 vol.). La suspensión espesa resultante se filtró y se lavó la torta con MTBE (10 cm^3, 1 vol.). La torta se secó en el aire para producir un sólido bronceado (7,65 g, 64% de rendimiento referido al material de partida que es esteroide **1**, 87,7% de pureza por HPLC). La sal se recristalizó en alcohol isopropílico a ebullición (95 cm^3) para producir un sólido bronceado (4.85 g, 41% de rendimiento, 96,4% de pureza por HPLC).

Ejemplo 3: Más investigaciones en etapas de reacción

Como se indica en el ejemplo 1, se ha observado que la formación de triflato, **3**, puede depender de numerosos factores:

1. La naturaleza de la base utilizada en la reacción;
2. Las estequiometrías relativas entre la base y DHEA, 2;
3. La naturaleza del disolvente utilizado;
4. El tiempo de reacción.

<u>Identificación de bases y disolventes para la formación de triflato</u>



Una gama de bases de basicidad y carácter variable se utilizó en la formación de triflato, **3**. Las reacciones que utilizan cada una de estas bases se realizaron en una variedad de disolventes. Diclorometano y 1, 2-dicloroetano y cloroformo se investigaron a fin de ampliar la gama de disolventes clorados utilizados para la formación de triflato. Acetato de etilo, éter metil terc-butílico e iso-hexano se estudiaron con miras a ampliar la naturaleza de los disolventes probados.

Cada reacción se realizó utilizando 250 mg de DHEA, 2, 20 volúmenes del disolvente. Se añadió anhídrido trifluorometansulfónico (1,1 eq.) a la solución seguida de la base (1,0 eq.) después de 15 minutos. Después de 2 horas, una muestra de cada reacción se enfría; en metanol y las reacciones se examinan por LCMS.

Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Bases alternativas para la formación del triflato

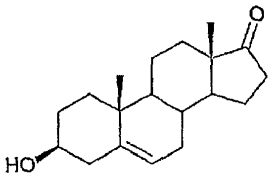
	Pka del ácido conjugado	CH_2Cl_2	1,2-dicloroetano	$CHCl_3$	EtOAc	MTBE	i-hexano
Et_3N	10,6	√ (66) <5% elim.	√ (71) <5% elim.	√ (36) 9% elim.	√ (56)	X	√ (54)+descomp.
2,6-lutidina	6,75	√ (70) 6% elim.	√ (75)	√(44)	√(51) 10% elim.	X	X
piridina	5,21	√ (80)+ descomp. 4% elim.	√ (78)+ descomp.	X	√ (52)+ descomp. 4% elim.	X	X
N,N-dietil-anilina	5,20	X descomp.	X descomp.	X descomp.	X descomp. 6% elim.	X descomp.	X descomp.
DABCO	8,82	√ (29) 0% elim.	√ (44)	X	√ (57)+ descomp. 0% elim.	X	X
DBU	12	√ (54) 0% elim.	√ (70)	X	X	X	X
Ko^tBu	17	√ (61)	√ (63)	X	X	X	X
NaH	36	X	√ (73)+ descomp	√ (67)	X	X	X

√ - triflato detectado por HPLC (% de conversión w.r.t. de cetona sin reaccionar)
X . ningún triflato detectable

Cabe señalar que si un resultado advierte de que se estaba produciendo la descomposición, muchos picos no identificables estaban presentes en la LCMS. Las cifras indicadas entre paréntesis eran la conversión de DHEA, **2**, a triflato, **3,** no el rendimiento total de **3**. Una reacción que expresa una conversión al triflato pero también descomposición, no daría un buen rendimiento aislado en las condiciones utilizadas. Sin embargo la reacción puede haber dado un resultado mejor si se hubieran intentado diferentes condiciones.

Las entradas de la tabla también muestran ("elim.") la cantidad de producto eliminado, 5, presente por RMN.

Las bases cuyos ácidos conjugados tienen un pKa relativamente bajo dieron los peores resultados, con reacciones que compiten que producen complicaciones. Por ejemplo el producto principal observado cuando se utilizaba N,N-dietilanilina fue el producto desacetilado, 4. Éste era un producto significativo después del tiempo de reacción prolongado cuando se utilizaba piridina como base.

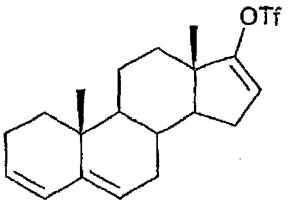


4

Las reacciones llevadas a cabo en éteres e hidrocarburos presentaban problemas de solubilidad del reactivo junto con su reactividad.

Los compuestos clorados demostraron ser la familia óptima de disolventes para utilización en esta reacción. Se observó que en conjunto, las reacciones en diclorometano y 1,2-dicloroetano eran comparables, mientras que las reacciones en cloroformo estaban retardadas en algún grado.

Las concentraciones del producto eliminado, 5, podrían no ser detectadas por LCMS. Por lo tanto las muestras seleccionadas estaban concentradas y se tomó la RMN ^{1}H del residuo. Estas muestras se seleccionaron debido a sus concentraciones mayores de impurezas mostrados en la LCMS. La concentración del producto eliminado no se detectó en los niveles en más del 10% de las concentraciones en ninguna de los reacciones y no se detectó en absoluto cuando se utilizaron DABCO y DBU.



5

Cabe señalar que a partir de los estudios iniciales utilizando 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina que si la reacción se interrumpía antes de su conclusión, las concentraciones del producto eliminado, 5, eran mucho más reducidas. Sólo cuando los equivalentes de la base aumentaban el nivel de eliminación aumentaba. Las bases utilizadas posteriormente casi nunca llevaron la reacción hasta su finalización. Si se utilizaba base en exceso se interrumpía la reacción y si se ampliaba el tiempo de reacción otras reacciones secundarias en competencia descomponían el producto en especies distintas de 5.

Optimización del perfil de reacción de la formación triflato

Se ha observado ya que la velocidad de adición de la base a la reacción tenía un efecto importante sobre el rendimiento de la reacción. Además, el producto se descomponía si la reacción se dejaba sin enfriar durante la noche. Se exploró el efecto de las duraciones relativas de la adición de Tf_2O y Et_3N, así como el tiempo de reacción total.

Cada reacción se realizó a escala de 500 mg en condiciones normales. Las muestras se tomaron en los tiempos prescritos y se dividieron entre agua y acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica y se determinó el residuo por RMN ^{1}H.

Los resultados se muestran en la tabla 4. Cualquier descomposición del producto se detectó por el cambio en la forma de la región alifática de los espectros y por consiguiente solamente pudo describirse cualitativamente.

Tabla 4: Optimización del perfil de reacción de la formación del triflato

Tiempo entre Tf_2O y la adición de Et_3N (min)	**Tiempo tras adición de Tf_2O (min)**	**% de conversión**	**¿Descomposición?**
0,3	18	22	Ninguna
	65	27	Ninguna
	125	35	Ninguna
	245	39	Ninguna
15	18	50	Ninguna
	65	68	Ligera
	125	75	Alguna
	245	75	Significativa
60	18	21	Ninguna
	65	71	Ligera
	125	75	Significativa
	245	75	Significativa

El primer punto a observar es que la formación de la triflato comenzó a ocurrir sin la presencia de la base, pero la adición de las bases aumentaron la velocidad de reacción.

Los resultados también indicaron que la reacción era esencialmente completa 1 hora tras la adición de la base. La prolongación del tiempo de reacción más de una hora dio como resultado una reducción en la calidad de la triflato debido a la descomposición del producto.

Ninguna de las descomposiciones que se produjeron estaba formando el producto eliminado, 5, sino otros compuestos no identificados.

Examen de la estequiometría óptima relativa para la formación de triflato

Se ha observado ya que la utilización de grandes excesos de base conducen a mala conversión de DHEA, 2, en el triflato, 3 y que la utilización de grandes excesos de Tf_2O conducen a la rápida descomposición del producto. Los inventores quisieron investigar el efecto de cambiar la estequiometría relativa de los dos reactivos a través de un margen estrecho.

Cada reacción se realizó utilizando 250 mg de DHEA en condiciones normales. Se añadió trietilamina 15 minutos después de la adición de Tf_2O y se tomaron muestras de la reacción después de 2 horas. Los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5: Estequiometría óptima relativa para la formación de triflato

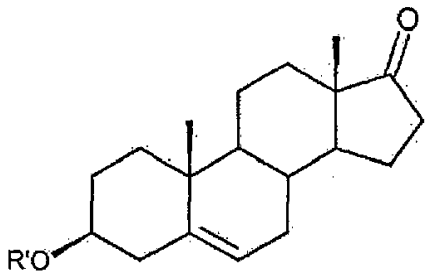
Eq. de Tf_2O	**Eq. de Et_3N**	**Conversión tras 2 horas[1]**
0,8	0,8	33%
1,1	0,8	66%
1,4	0,8	81% + descomposición[2]
0,8	1,1	36%
1,1	1,1	64%[2]
1,4	1,1	83%
0,8	1,4	40%[2]
1,1	1,4	53%
1,4	1,4	70%

1. Medido por LCMS
2. Conversión confirmada por RMN ^1H

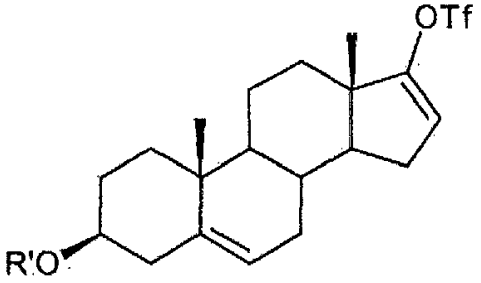
Estos resultados confirmaron que el número de equivalentes de anhídrido tríflico necesita ser mayor que el número de equivalentes de base para la conversión óptima de DHEA en triflato, 3. Sin embargo, reducir la cantidad de base a niveles subestequiométricos no afectó a la conversión.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un compuesto de fórmula (II), un compuesto de fórmula (III), un agente de triflatación y una base que comprende una amina terciaria o heterocíclica tal que el pK_a del ácido conjugado a 25ºC está en el intervalo de 5,21 a 12,



(II)



(III)

en la que R' representa hidrógeno o un grupo acilo inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono; o uno de sus derivados protegidos;

caracterizada por que la base se selecciona del grupo que consiste en piridina, 2,6-lutidina, *N*-metilmorfolina, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), trimetilamina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), quinuclidina y 1,8-diazabiciclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU).

2. Una composición según la reivindicación 1, en la que la base es la 2,6-lutidina o trietilamina.

3. Una composición según la reivindicación 1, en la que el agente de triflatación es anhídrido tríflico.

4. Una composición según la reivindicación 1, que adicionalmente comprende un disolvente, en la que el disolvente comprende un disolvente orgánico clorado o un disolvente de tipo éster orgánico.

5. Una composición según la reivindicación 4, en la que el disolvente comprende un disolvente seleccionado de cloroformo, diclorometano y 1, 2-dicloroetano.

6. Una composición según la reivindicación 1, en la que R' representa un grupo acetilo.