



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

**ESPAÑA** 



① Número de publicación: 2 615 122

61 Int. Cl.:

C07J 1/00 (2006.01) C07J 31/00 (2006.01) C07J 43/00 (2006.01)

(12)

# TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 19.05.2015 E 15168188 (9)
Fecha y número de publicación de la concesión europea: 14.12.2016 EP 2947092

(54) Título: Procedimiento para la preparación de derivados de esteroides de trifluorometanosulfonato insaturados

(30) Prioridad:

20.05.2014 IT MI20140919

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: **05.06.2017** 

(73) Titular/es:

OLON S.P.A. (100.0%) Strada Rivoltana km. 6/7 20090 Rodano (MI), IT

(72) Inventor/es:

ALPEGIANI, MARCO y CRISTIANO, TANIA

74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

### **DESCRIPCIÓN**

Procedimiento para la preparación de derivados de esteroides de trifluorometanosulfonato insaturados

#### Campo de la invención

5

20

25

30

35

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento mejorado para la preparación de derivados de esteroides de trifluorometanosulfonato insaturados (triflatos) útiles como intermedios en la preparación de Abiraterona y acetato de Abiraterona. Un elemento clave del método es el uso de un éster de ácido nicotínico (ácido 3-piridincarboxílico) en la etapa de trifluorometanosulfonación (triflación).

#### Antecedentes de la invención

El acetato de Abiraterona, cuyo nombre químico es acetato de (3β)-17-(3-piridinil)androsta-5,16-dien-3-ilo de fórmula 1, es el profármaco del metabolito activo Abiraterona (2), un inhibidor selectivo de la enzima CYP 17.

El acetato de Abiraterona es el ingrediente activo del nuevo medicamento Zytiga, que se puede administrar oralmente y está indicado, junto con prednisona o prednisolona, para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

Se han reportado numerosos procesos en la literatura para la preparación de Abiraterona o derivados de la misma. En la mayoría de los casos, el producto de partida es la prasterona (deshidroepiandrosterona) o un derivado de la misma de fórmula 3, y el compuesto intermedio clave es un trifluorometanosulfonato de fórmula 4 que, mediante la reacción de Suzuki con dietil(3-piridil)borano o con ácido 3-piridilborónico conduce, opcionalmente después del procesamiento del grupo R, a la formación de Abiraterona y/o acetato de Abiraterona.

La preparación de acetato de Abiraterona se divulgó originalmente en el documento EP0633893 (BTG International Limited). La síntesis descrita en la parte experimental implica la conversión del carbonilo en la posición 17 del acetato de prasterona (3, R = COCH<sub>3</sub>) al correspondiente triflato de enol (4, R = COCH<sub>3</sub>) por tratamiento con anhídrido trifluorometanosulfónico y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina. El uso de dicha base, que entre otras cosas es bastante costosa, implica la formación de una impureza derivada de la eliminación del acetato en la posición 3, que es difícil de eliminar sin purificaciones cromatográficas onerosas. Posteriormente, en el documento WO2006/021777, BTG International Limited reivindicó el uso de una serie de bases que, además de ser más comunes y más económicas que la 2,6-di-tert-butil-4-metilpiridina, no causan ni limitan, la formación de dicha impureza.

Las bases especificadas en la reivindicación son piridina, 2,6-lutidina, N-metilmorfolina, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), quinuclidina y 1,8-diaza-biciclo-[5.4.0]-undec-7-eno (DBU), que se incluyen en la definición más general de aminas terciarias o heterocíclicas con un pKa del ácido conjugado a 25°C en el intervalo entre 5,12 y 12. Se prefiere el intervalo de pKa entre 6,75 y 10,6, y en particular el uso de lutidina y trietilamina. Como se reporta en el documento WO2006/021777, el intervalo de pKa entre 5,12 y 12, determinado en solución acuosa, es crítico para asegurar el buen resultado de la reacción de triflación, y cuando se usan las bases con un pKa comparativamente bajo del ácido conjugado (menos de 5,21), se producen reacciones

## ES 2 615 122 T3

paralelas, con la formación de impurezas críticas o productos de degradación. Esto aplica, por ejemplo, a 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (pKa 4,41), 2,6-di-terc-butilpiridina (pKa 4,95) y N,N-dietilanilina. Para esta última base, los autores reportan un valor de pKa del ácido conjugado de 5,20, mientras que se reportan valores más altos en la literatura.

5 Descripción de la invención

20

25

50

Se ha encontrado sorprendentemente que los ésteres de ácido nicotínico con alcoholes de 1 a 4 átomos de carbono, en particular nicotinato de metilo (3-piridincarboxilato de metilo) y nicotinato de etilo (3-piridincarboxilato de etilo), cuyos ácidos conjugados en agua tienen un pKa de aproximadamente 3,2, pueden emplearse en la reacción utilizada para convertir los productos de fórmula 3 en productos de fórmula 4 con altos rendimientos y alta pureza.

El objeto de la presente invención es por lo tanto un procedimiento para la conversión de un compuesto de fórmula 3, en el que R es un grupo acetilo o un grupo protector de alcohol (hidroxilo), en un compuesto de fórmula 4 en el que R es como se ha definido anteriormente, que comprende hacer reaccionar 3 con un agente de triflación en presencia de un nicotinato de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente nicotinato de metilo o etilo. El producto 4 así obtenido puede usarse convenientemente en un procedimiento para la preparación de Abiraterona o acetato de Abiraterona.

Descripción detallada de la invención

La conversión de cetonas en triflatos de vinilo es una reacción bien conocida en la literatura, y típicamente requiere la presencia de una base y un agente de triflación. En el caso de la preparación de triflatos de vinilo a partir de derivados esteroideos con una función carbonilo en la posición 17, se describe completamente la técnica anterior en el documento WO2006/021777 antes mencionado, que divulga el uso de una base orgánica en la que el pKa del ácido conjugado está entre 5,21 y 12.

A nuestro leal saber y entender, no existen precedentes para el uso de nicotinato de metilo o etilo, o cualquier otro éster de ácido nicotínico, en la reacción de conversión de cetonas en triflatos de vinilo y, a la luz del documento WO2006/021777, el uso de una base similar en la reacción de triflación de cetonas esteroideas no puede ser considerado, ya que el valor de pKa del ácido conjugado en solución acuosa es demasiado bajo. De hecho, el nicotinato de metilo y etilo tiene un pKa aproximadamente 2 unidades inferior al límite mínimo considerado en el documento WO2006/021777 para producir una triflación eficiente {nicotinato de metilo: pKa = 3,15 [J. Am. Chem. Soc. 128, 351 (2006)]; nicotinato de etilo: pKa = 3,22 [J. Chem. Soc. B, 727-730 (1970)]}. Por lo tanto, la eficacia de dichas bases en la reacción de triflación es totalmente inesperada.

30 El nicotinato de metilo y etilo son productos económicos, fácilmente disponibles en el mercado, y caracterizados por una toxicidad muy baja [nicotinato de metilo: LDLo > 2 g / kg (ratón), RTECS)].

Además, el nicotinato de metilo y etilo no produce las reacciones colaterales con anhídrido tríflico que se describen para la lutidina [Journal of Organic Chemistry 48, 1776-7 (1983)], una base preferida en el documento WO2006/021777.

El objeto de la presente solicitud de patente es el uso de ésteres de ácido nicotínico con alcoholes de 1 a 4 átomos de carbono en presencia de un agente de triflación para la conversión de derivados de prasterona de fórmula 3 en los triflatos de vinilo correspondientes de fórmula 4, en la que R es un grupo acetilo o un grupo protector de alcohol (hidroxilo). Ejemplos de ésteres de ácido nicotínico con alcoholes de 1 a 4 átomos de carbono son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y nicotinato de n-butilo. Se prefieren nicotinato de metilo y etilo. Los grupos protectores preferidos son trifluoroacetilo, tricloroacetilo y formilo.

Los agentes de triflación preferidos incluyen anhídrido trifluorometanosulfónico o una imida tal como N-(2-piridil)triflimida o N-feniltriflimida; se prefiere particularmente el anhídrido trifluorometanosulfónico.

Los disolventes preferidos son hidrocarburos, más preferiblemente hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, clorobutano o mezclas de los mismos.

La reacción se efectúa a una temperatura que varía de -70°C a +30°C, preferiblemente de -30°C a +20°C, y el tiempo de reacción oscila entre 1 y 20 horas, preferiblemente entre 3 y 10 horas.

Típicamente se obtienen valores de conversión por encima del 90% y rendimientos molares por encima del 80%.

La mezcla de reacción se detiene preferentemente con agua o soluciones acuosas ácidas o básicas. La fase orgánica puede utilizarse directamente, "tal cual" o después de la concentración, para la siguiente etapa, o se pueden aislar los triflatos de fórmula 4 por cristalización como se describe a continuación.

## ES 2 615 122 T3

Las condiciones particularmente preferidas para la reacción de triflación son las siguientes:

- agente de triflación: anhídrido trifluorometanosulfónico (1,0 a 1,5 equivalentes)
- base: nicotinato de metilo o etilo (0,75 a 1,5 equivalentes)
- disolvente: cloruro de metileno.
- Dichos equivalentes del agente de triflación y de la base se expresan en relación con 1 equivalente del compuesto de fórmula 3.

Para minimizar la formación de impurezas, la base se añade convenientemente a la mezcla de reacción, típicamente en un tiempo comprendido entre 1 y 5 horas, después de la adición del agente de triflación. Operando bajo estas condiciones, se obtiene una conversión óptima de trifluoroacetato de prasterona y un compuesto intermedio triflato de alta pureza. La reducción de la temperatura de reacción reduce la formación de impurezas.

El bajo perfil de impurezas de la fase orgánica que contiene los triflatos de fórmula 4 permite aislarlos por cristalización. Después de la concentración de la fase orgánica, se pueden cristalizar mediante la adición de un disolvente orgánico, preferiblemente un alcohol tal como metanol, o una mezcla de disolventes. Los productos así obtenidos tienen habitualmente una pureza superior al 90%.

- Los productos de fórmula 3 son productos conocidos, y pueden prepararse mediante técnicas conocidas a partir de prasterona (deshidroepiandrosterona), un producto intermedio comercialmente disponible ampliamente utilizado en la producción de derivados de esteroides.
- Los triflatos de fórmula 4 se pueden usar en un procedimiento para la preparación de Abiraterona o acetato de Abiraterona por métodos conocidos, por ejemplo como se describe en el documento EP0633893. Dicho uso representa un objeto adicional de la invención.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

### Ejemplo 1

10

Síntesis del triflato trifluoroacetato de prasterona (compuesto de fórmula 4 en la que R = CF<sub>3</sub>CO) con nicotinato de etilo

- Se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (14,8 mL) en aproximadamente 25 minutos a una solución de trifluoroacetato de prasterona (30 g) en cloruro de metileno (540 mL), se enfría a -10°C. La temperatura se mantiene a -8 ± 2°C y se añade gota a gota una solución de nicotinato de etilo (10,7 mL) en cloruro de metileno (60 mL) en 4 horas; la mezcla resultante se mantiene bajo agitación durante aproximadamente 24 h desde el comienzo de la adición de anhídrido tríflico (control por HPLC). Después de añadir agua fría (375 mL, 0-2°C) sin exceder la temperatura de 10°C, se separa la fase orgánica y se lava con agua fría (330 mL) y luego con una solución acuosa al 20% de cloruro de sodio (330 mL). La fase orgánica se concentra a continuación al vacío (temperatura máxima del baño 25°C), y se efectúa un cambio de disolvente con metanol hasta obtener un volumen residual de 120 mL. A continuación se añade gota a gota acetonitrilo (60 mL) en 30 minutos a temperatura ambiente y se enfría la suspensión a 0°C. Se deja crecer el cristal durante 1 h a 0°C, y a continuación se filtra la mezcla, lavando el panel con metanol frío (30 mL, 0-2°C). Después de secar al vacío a 30°C durante 8 horas, se obtienen 30 g del triflato trifluoroacetato de prasterona.
  - Ejemplo 2

### Síntesis de Abiraterona

- En un ambiente de gas inerte, se añaden dietil(3-piridil)borano (8,8 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (200 mg) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (95 mL) a una solución del triflato trifluoroacetato de prasterona preparado como se describe en el Ejemplo 1 (30 g) en tetrahidrofurano (300 mL). La mezcla resultante se calienta a 47°C durante aproximadamente 18 h y luego se concentra hasta la mitad del volumen. La suspensión resultante se enfría a 0-5°C y se filtra. El producto húmedo se recoge en 300 mL de agua a 45°C durante 1 h y después se filtra. Después de secar, se obtienen 16 g de Abiraterona.
- 45 Ejemplo 3

Síntesis de acetato de Abiraterona

Se añade anhídrido acético (70 g) a una suspensión de Abiraterona (16 g) en acetato de etilo (48 mL). Se calienta la mezcla a 70°C hasta que se completa la reacción (aproximadamente 20 h); se reduce luego la temperatura a aproximadamente 50°C y se añade metanol (28 mL). La mezcla resultante se mantiene bajo agitación durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se añaden acetato de etilo (110 mL) y una solución acuosa de carbonato de sodio (450 mL). Las fases se separan y se trata la fase orgánica con carbono decolorante. A continuación se concentra la fase orgánica al vacío y se recoge el concentrado con acetonitrilo (aproximadamente 80 mL) para obtener un sólido arenoso, que se aísla por filtración (a 0-5°C) y se seca al vacío a 40°C durante 8 H (aproximadamente 15 g).

Ejemplo 4

5

15

25

35

10 Síntesis de triflato de acetato de prasterona con nicotinato de metilo

Se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (17,2 mL) en aproximadamente 25 minutos a una solución de acetato de prasterona (30 g) en cloruro de metileno (540 mL), se enfría a -10°C. La temperatura se mantiene a -10 ± 2°C y se agrega una solución de nicotinato de metilo (12,5 g) en cloruro de metileno (60 mL) gota a gota en 4 horas; la mezcla resultante se mantiene bajo agitación durante aproximadamente 12 h desde el comienzo de la adición de anhídrido tríflico (control por HPLC). Después de añadir agua fría (375 mL; 0-2°C) sin sobrepasar la temperatura de 10°C, se separa la fase orgánica y se lava con una solución acuosa fría (330 mL) y luego con una solución acuosa al 20% de cloruro de sodio (330 mL). A continuación se concentra la fase orgánica al vacío y se cristaliza el residuo por tratamiento con una mezcla de metanol/acetonitrilo a 0°C, luego se seca a vacío a 30°C para obtener 21,5 g de triflato de acetato de prasterona.

20 Ejemplo 5

Síntesis de acetato de Abiraterona sin purificar

En un ambiente de gas inerte, se añaden dietil(3-piridil)borano (7,5 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (333 mg) y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (80 mL) a una solución de triflato de acetato de prasterona preparado como se describe en el ejemplo 4 (21,5 g) en tetrahidrofurano (306 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 h, después se enfría a temperatura ambiente, y se añaden agua (215 mL) y acetato de etilo (215 mL). Las fases se separan y se trata la fase orgánica con carbono decolorante. La fase orgánica decolorada se concentra al vacío para obtener acetato de Abiraterona sin purificar como un aceite (contenido de acetato de Abiraterona de aproximadamente 17 g).

Eiemplo 6

30 Síntesis de sulfato de acetato de Abiraterona

Se añade ácido sulfúrico al 40% (8,2 mL) en aproximadamente 30 minutos a una solución de acetato de Abiraterona sin purificar obtenida como se describe en el ejemplo 5 (contenido de acetato de Abiraterona de aproximadamente 17 g) en acetato de isopropilo (140 mL). El precipitado permanece bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 h y luego se filtra. El residuo resultante se seca al vacío a 40°C durante 12 horas. Se obtienen 21,4 g de sulfato de acetato de Abiraterona.

Eiemplo 7

Síntesis de triflato de acetato de prasterona con nicotinato de etilo

Se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (8,6 mL) en aproximadamente 25 minutos a una solución de acetato de prasterona (15 g) en cloruro de metileno (270 mL), se enfría a -10°. La temperatura se mantiene a -10 ± 2°C y se agrega una solución de nicotinato de etilo (6,2 mL) en cloruro de metileno (30 mL) gota a gota en 4 horas; la mezcla resultante se mantiene bajo agitación durante aproximadamente 12 h desde el comienzo de la adición de anhídrido tríflico (control por HPLC). Después de añadir agua fría (190 mL), se separa la fase orgánica y se lava con agua (150 mL) y después con una solución acuosa al 20% de cloruro sódico (150 mL). Luego se concentra la fase orgánica al vacío hasta un residuo aceitoso (contenido de triflato de acetato de prasterona de aproximadamente 12,6 g), que se utiliza "tal cual" para la síntesis de acetato de Abiraterona.

Ejemplo 8

Síntesis de acetato de Abiraterona sin purificación

En un ambiente de gas inerte, se añaden dietil(3-piridil)borano (4,4 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (0,15

## ES 2 615 122 T3

g) y una solución acuosa 2M de carbonato de sodio (50 mL) a una solución de triflato de acetato de prasterona preparada como se describe en el ejemplo 7 (12,6 g) en tetrahidrofurano (180 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 h, después se enfría a temperatura ambiente, y se añaden agua (120 mL) y acetato de etilo (120 mL). Se separan las fases y se trata la fase orgánica con carbono decolorante. La fase orgánica decolorada se concentra al vacío para obtener acetato de Abiraterona sin purificar como un aceite (contenido de acetato de Abiraterona de aproximadamente 10 g), que se purifica por tratamiento con resina polimérica (DIAION HP20ss) eluyendo con mezclas reguladoras de acetonitrilo - IPA - acetato de amonio 10 mM. Las fracciones que contienen el producto con una pureza superior al 99,5% (control por HPLC) se combinan y se concentran. El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca al vacío (12 h, 40°C) para obtener acetato de Abiraterona como un sólido cristalino blanco (8,8 g).

5

10

#### Reivindicaciones

1. Procedimiento para la conversión de un compuesto de fórmula 3,

en la que R es un grupo acetilo o un grupo protector del alcohol, en un compuesto de fórmula 4

5

en la que R es como se ha definido anteriormente, que comprende la reacción de 3 con un agente de triflación en presencia de un nicotinato de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (3-piridincarboxilato).

- 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el nicotinato de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono es nicotinato de metilo o etilo.
- 10 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R es un grupo acetilo.
  - 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R es un grupo trifluoroacetilo.
  - 5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agente de triflación es anhídrido trifluorometanosulfónico.
- 6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la conversión del compuesto 3 en 4 se realiza en un hidrocarburo halogenado como disolvente, a una temperatura comprendida entre -70°C y +30°C y durante un tiempo de reacción que oscila entre 1 y 20 h.
  - 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el hidrocarburo halogenado se selecciona entre cloruro de metileno, cloroformo, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, clorobutano y mezclas de los mismos.
- 8. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2, 5 y 7, en el que el hidrocarburo halogenado es cloruro de metileno, y se utilizan 1,0 a 1,5 equivalentes de anhídrido trifluorometanosulfónico y 0,75 a 1,5 equivalentes de nicotinato de metilo o etilo para 1 equivalente de un compuesto de fórmula 3.
  - 9. Procedimiento para la preparación de Abiraterona o acetato de Abiraterona que comprende el procedimiento de la rejvindicación 1.