(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 663 469**

(51) Int. Cl.:

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2013** **PCT/IB2013/056206**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015** **WO15015246**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2013** **E 13771622 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017** **EP 3027638**

(54) Título: **Proceso para la preparación de abiraterona y acetato de abiraterona**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2018

(73) Titular/es:

INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L. (100.0%)
Via Abbondio Sangiorgio, 12
20145 Milano, IT

(72) Inventor/es:

LENNA, ROBERTO y
DI BRISCO, RICCARDO

(74) Agente/Representante:

RUO , Alessandro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 663 469 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

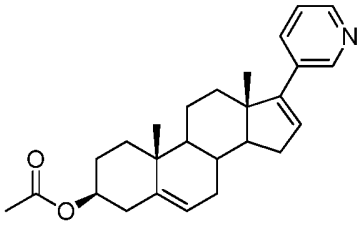
Proceso para la preparación de abiraterona y acetato de abiraterona

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere al campo de procesos para la síntesis de principios activos para su uso farmacéutico y, en particular, a un proceso para la preparación de abiraterona y acetato de abiraterona a escala industrial.

Antecedentes de la invención

[0002] Normalmente, se hace referencia al compuesto de fórmula (I) representado a continuación, cuyo nombre químico es acetato de (β)-17-(piridin-3-il)androst-5,16-dien-3-ol, con el nombre de acetato de abiraterona:



(I)

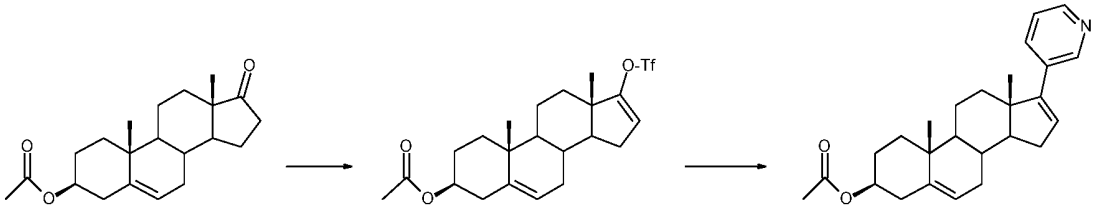
[0003] Acetato de abiraterona es un esteroide con actividad farmacológica que es útil para ralentizar la progresión de cáncer de próstata en un estado avanzado. El carcinoma de próstata es el principal tumor entre la población masculina en los países occidentales, en los que es también la segunda causa de mortalidad por cáncer.

[0004] Se ha demostrado que acetato de abiraterona tiene la capacidad de prolongar la vida de estos pacientes y mejorar su calidad de vida y es el primer elemento de una nueva clase de productos medicinales no quimioterapéuticos con acción dirigida, que tiene la capacidad de actuar directamente en el proceso de auto-alimentación del tumor.

[0005] Las células de carcinoma de próstata avanzado son capaces de sintetizar autónomamente testosterona a partir de colesterol, alimentando por sí solas su crecimiento y desarrollo gracias a la enzima CYP17, que es un elemento clave de la síntesis de andrógenos, en particular, de testosterona.

[0006] Acetato de abiraterona es un inhibidor eficiente de la enzima CYP17 y es por tanto un producto medicinal que es capaz de inhibir profundamente la producción de testosterona y otras hormonas androgénicas actuando a nivel de la glándula adrenal, los testículos y, sobre todo, del micro entorno del tumor.

[0007] Acetato de abiraterona se describe por primera vez en la solicitud de patente internacional WO 93/20097 A1. El Ejemplo 1 de dicha solicitud describe la preparación de acetato de abiraterona (I) a partir de acetato de prasterona (III) de acuerdo con el siguiente esquema:

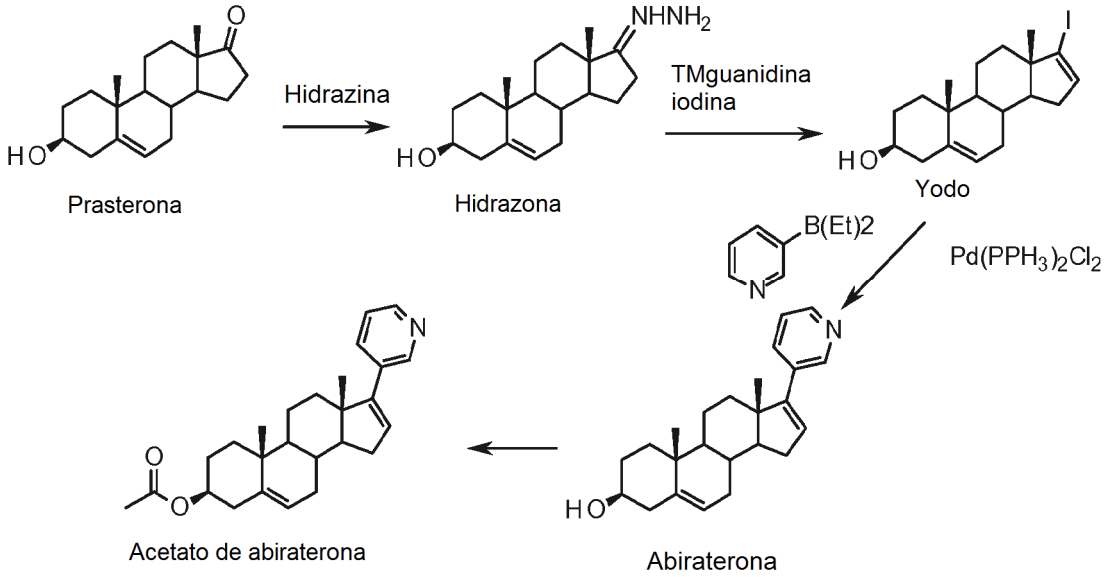


Acetato de prasterona (III) → (II) → Acetato de abiraterona (I)

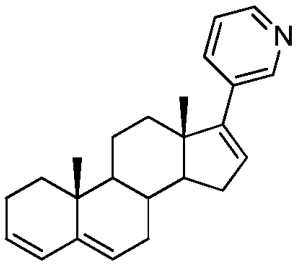
en el que el producto intermedio (II) es 3β-acetoxiandrost-5,16-dien-17-il-trifluorometanosulfonato. El producto intermedio (II) se obtiene por reacción de acetato de prasterona (III) con anhídrido trifluorometanosulfónico (anhídrido tríflico) en cloruro de metileno en presencia de 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina como base. Se hace reaccionar el producto intermedio (II) recuperado por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con dietil-(3-piridil)borano en presencia de un catalizador de paladio (II) para producir acetato de abiraterona. La recuperación del producto tiene lugar por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice también.

[0008] En Organic Preparacións and Procedures Int., 29 (1), 123-134 (1997), se describe una síntesis alternativa. De acuerdo con los autores, esta nueva preparación solucionaría el problema de la producción a gran escala de

abiraterona, que no ha resuelto la síntesis descrita. El esquema de síntesis (expuesto a continuación), de hecho, tiene una dudosa susceptibilidad de aplicación industrial, ya no tanto por el hecho de que están en juego cuatro reacciones en comparación con las dos reacciones de síntesis de la patente internacional WO 93/20097 A1, sino porque el reactivo necesario para obtener el intermediario "hidrazona" es hidrazina, un conocido producto carcinógeno.



[0009] La solicitud de patente internacional WO 2006/021777 A1 describe y reivindica una optimización del proceso de la patente internacional WO 93/20097 A1, sobre la base del estudio de las condiciones de reacción. De acuerdo con los autores de la invención (WO 2006/021777 A1, p. 3), el proceso descrito se mantiene dentro de niveles aceptables de formación de la impureza de fórmula:



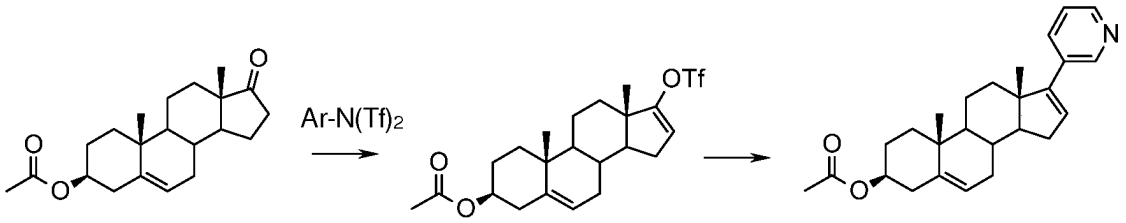
y elimina la necesidad de purificaciones cromatográficas.

[0010] El elemento clave de este nuevo proceso es la selección de la base empleada en la reacción desde acetato de prasterona (III) para dar el producto intermedio (II), que se selecciona entre las aminas terciarias o heterocíclicas piridina, 2,6-lutidina, N-metilmorfolina, trimetilamina, trietilamina, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), 1,8-diazabicicloundec-7-eno (DBU) y 1- azabiciclo[2.2.2]octano (conocido habitualmente como quinuclidina). La formación del producto intermedio (II) se obtiene en este proceso con un rendimiento de 60 % (ejemplo "formación de triflato 3", p. 14 de la patente internacional WO 2006/02 777 A1); el rendimiento notificado es de hecho 80 % de una mezcla 3:1 de un producto intermedio (II) y un acetato de prasterona de partida. El ejemplo "Formación de sal" en p. 15 describe la formación de metanosulfonato de abiraterona como método de purificación de éste último a partir de la porción de prasterona sin reaccionar. En este caso además, la ruta de síntesis propuesta no parece ser susceptible de aplicación industrial real: tal como se puede leer en el ejemplo, la sal obtenida se cristaliza en isopropanol, pero en estas condiciones, se forma un éster de ácido metanosulfónico y se sabe que estos ésteres son genotóxicos y, por tanto, han de ser eliminados del producto final.

[0011] Por tanto, continua habiendo una necesidad en el campo en cuanto a un proceso de síntesis de abiraterona o acetato de abiraterona con una susceptibilidad de aplicacion real a escala industrial.

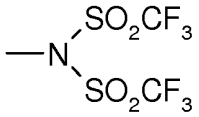
Sumario de la invención

[0012] La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la producción de acetato de abiraterona de acuerdo con el esquema:



Acetato de prasterona (III) — (II) — Acetato de abiraterona (I)

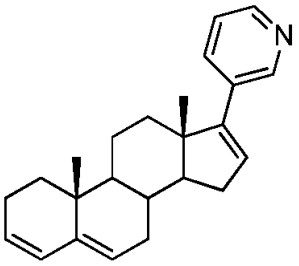
caracterizada por la reacción de acetato de prasterona (III) con una bis(trifluorometanosulfonimida) aromática de fórmula general Ar-N$(Tf)_2$, en la que Ar es un radical aromático y el grupo N$(Tf)_2$ es el radical:



[0013] En esta reacción, se forma el producto intermedio (II) 3β-acetoxiandrost-5,16-dien-17-il-trifluorometanosulfonato que se transforma después en acetato de abiraterona.

[0014] La reacción objeto de la invención se puede aplicar también a la síntesis de abiraterona empleando simplemente prasterona como reactivo de partida en lugar de acetato de prasterona.

[0015] El proceso de síntesis de la presente invención evita la formación de la impureza

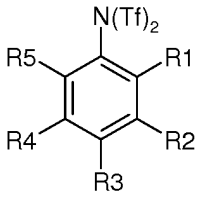


cuya cantidad podría limitarse únicamente con el proceso de la patente internacional WO 2006/021777 A1.

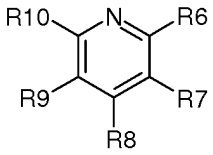
Descripción detallada de la invención

[0016] La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la producción de acetato de abiraterona en el que es fundamental la reacción of acetato de prasterona (III) con una bis(trifluorometanosulfonimida) aromática de fórmula general Ar-N$(Tf)_2$ y una base para obtener el producto intermedio de fórmula (II), que se hace reaccionar después para dar acetato de abiraterona; la bis(trifluorometanosulfonimida) se conoce comúnmente en el campo por las abreviaturas tiflimida o Tf.

[0017] El radical aromático de tiflimida Ar-N$(Tf)_2$ puede ser de cualquier tipo, de tipo hidrocarburo mono- o policíclico (por ejemplo, un radical fenilo naftaleno), heterocíclico o un tipo mixto, formado por condensación del anillo heterocíclico con un anillo hidrocarburo que, en éste último caso, puede estar también saturado; el radical Ar también puede estar sustituido. Las triflimidas preferentes para los fines de la invención son aquellas que corresponden a las fórmulas generales (IV) o (V) que se exponen a continuación:



(IV)



(V)

en las que:

- el radical aromático se deriva de fenilo o piridina;
- R1 , R2, R3, R4 y R5, independientemente entre sí, pueden ser hidrógeno, halógeno,
- NO_2, un radical alquilo lineal o ramificado, un radical RCONH- amida o un radical RO- alcóxido, en el que R es un grupo alquilo lineal o ramificado; y
- uno entre R6, R7, R8, R9 y R10 es el radical $-N(Tf)_2$, mientras que los radicales restantes, entre R6 y R10, independientemente entre sí, tienen los mismos significados que se han señalado anteriormente para los radicales R1-R5.

[0018] Preferentemente, $Ar-N(Tf)_2$ es N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) o N-(2-piridil) - bis(trifluorometanosulfonimida).

[0019] La cantidad de tiflimida está comprendida entre 0,8 y 2 veces más el peso del acetato de prasterona de partida.

[0020] El disolvente de reacción se selecciona entre tolueno, xileno, éter dietílico, éter metil terc-butílico, tetrahidrofurano (THF), metiltetrahidrofurano, cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano. Los disolventes preferentes son éteres, como por ejemplo tetrahidrofurano.

[0021] La base que se puede emplear se selecciona entre diisopropilamida de litio (LDA), tri-sec-butilborohidruro de litio (conocido como L-selectrida), tri-sec-butilborohidruro de potasio (K-selectrida) y terc-butóxidos de sodio o potasio.

[0022] La temperatura de reacción está comprendida entre -80 °C y 30 °C, mientras que el tiempo de reacción está comprendido entre 2 y 24 horas.

[0023] Una vez obtenido el producto intermedio de fórmula (II), se puede transformar en acetato de abiraterona (I) por reacción de la mezcla que resulta de la primera etapa, tal como se ha descrito, con dietil(pìridil)borano, en presencia de un catalizador de paladio (II), como por ejemplo, dilcloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), $Pd(PPh_3)2Cl_2$.

[0024] Se separa el acetato de abiraterona así formado de la mezcla de reacción por salificación con un ácido; a continuación, se recupera el acetato de abiraterona por tratamiento con una base acuosa y se purifica el producto resultante a través de métodos conocidos como cristalización en disolvente o cromatografía sobre gel de sílice.

[0025] El proceso de la invención se puede aplicar también a la síntesis de abiraterona simplemente utilizando prosterona como reactivo de partida en lugar de acetato de prasterona.

[0026] La invención quedará mejor ilustrada con los siguientes ejemplos, que sirven como ejemplos ilustrativos y no exhaustivos de la presente invención. Los reactivos utilizados en los ejemplos están disponibles en el mercado y se utilizan sin necesidad de posteriores purificaciones.

Ejemplo de referencia 1

[0027] Este ejemplo se refiere a la etapa de caracterización de la invención, es decir, la preparación del producto intermedio (II) 3β-acetoxiandrost-5,16-dien-17-il- trifluorometanosulfonato a partir de acetato de prasterona (III).

[0028] Se enfría una solución de acetato de prasterona (1 g) y N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1,3 g) en tetrahidrofurano (15 ml) a -78 °C con agitación.

[0029] Se añaden lentamente 6,05 ml de una solución 0,5 molar de hexametildisilazano de potasio en tolueno y se mantiene la agitación durante 2 horas a una temperatura comprendida entre -80 y -70 °C. A continuación, se lleva la temperatura de la mezcla de reacción a 0 ÷ 5 °C y se mantiene durante 2 horas más.

[0030] Se añaden 16 ml de acetato de isopropilo y 16 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con 32 ml de solución de HCl acuosa 1M y con 32 ml de solución acuosa saturada de NaCl.

[0031] Se elimina el disolvente a presión reducida obteniendo así un aceite incoloro que se titula por análisis de HPLC frente a muestras auténticas que comprenden principalmente de forma comprobada acetato de prasterona (214 mg) y un producto intermedio (II) 970 mg.

[0032] Se cristaliza en etanol el aceite incoloro obteniendo así, tras el secado a 45 ºC y P reducida, 850 mg del producto intermedio (II).

Ejemplo de referencia 3

[0033] En este ejemplo se ilustra una preparación completa de acetato de abiraterona (I) a partir de acetato de prasterona (III).

[0034] Se enfría una solución obtenida al disolver 6,15 g de acetato de prasterona y 8 g de N-(2- piridil)-bis(trifluorometanosulfonimida) en 92,5 ml de tetrahidrofurano a -78 ºC con agitación.

[0035] Se añaden lentamente 37,3 ml de una solución 0,5 molar de hexametildisilazano de potasio en tolueno y se mantiene la agitación durante 2 horas a una temperatura comprendida entre -80 y -70 ºC. A continuación, se lleva la temperatura de la mezcla de reacción a 0 ÷ 5 ºC y se mantiene otras 2 horas más.

[0036] Se añaden100 ml de acetato de isopropilo y 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con 100 ml de una solución HCl acuosa 1 M y con 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl.

[0037] Se elimina el disolvente a presión reducida obteniendo así un aceite oscuro (10,48 g) que comprende de forma comprobada acetato de prasterona y el producto intermedio (II) en una relación 1:3 (áreas de cromatograma de HPLC registradas a 220 nm).

[0038] A continuación, se disuelve la mezcla obtenida en bruto en tetrahidrofurano (104 ml). Se añaden dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (375 mg), dietil(piridil)borano (2,36 g) y solución acuosa de carbonato sódico (21 ml, 3,5 g de carbonato sódico) con agitación a 20-25 ºC.

[0039] Se somete a reflujo el sistema a aproximadamente 70 ºC durante 20 horas.

[0040] Se enfría el sistema a 20-25 ºC y se añaden acetato de isopropilo (104 ml) y agua (104 ml).

[0041] Se separan las fases y se concentra la fase orgánica a presión reducida tras la filtración. Se obtiene un aceite oscuro (10,52 g), que comprende de forma comprobada acetato de prasterona y acetato de abiraterona.

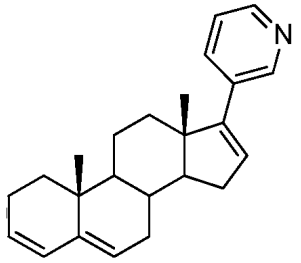
[0042] A continuación, se disuelve la mezcla obtenida en bruto en metanol (32 ml) y se filtra el sólido que, tal como se comprueba, es dietil(piridil)borano sin reaccionar.

[0043] A continuación, se trata la solución con ácido clorhídrico en isopropanol al mismo tiempo que se verifica que el pH permanece ácido.

[0044] Se agita a 0 ÷ 5 ºC durante 2 horas, a continuación, se filtra el sólido precipitado (5,2 g), que según se comprueba por análisis de HPLC frente a una muestra auténtica es clorhidrato de abiraterona.

[0045] Se coloca el clorhidrato de acetato de abiraterona obtenido en agitación con cloruro de metileno (50 ml) y una solución acuosa d bicarbonato sódico (50 ml, 3 g), obteniendo una disolución completa del sólido. Se separan las fases y se concentra la fase orgánica secada a sequedad a P reducida.

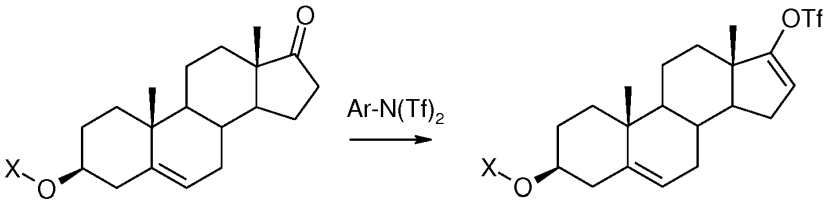
[0046] Se cristaliza el sólido obtenido en isopropanol obteniendo tras el secado 3,8 g de acetato de abiraterona (pureza HPLC 99,04 % registrada a 220 nm), que, tal como se comprueba posteriormente por análisis de masa-HPLC, no tiene impureza.


N

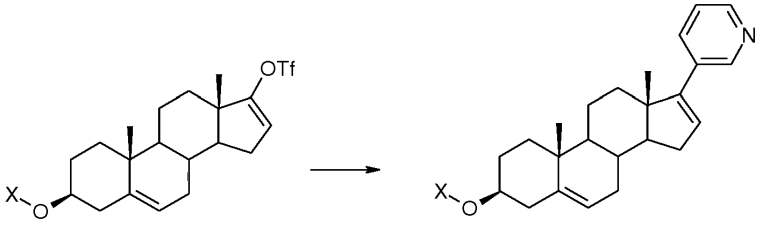
.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de 3β-hidroxiandrost-5,16-dien-17-il-trifluorometanosulfonato o 3β-acetoxiandrost-5,16-dien-17-il- trifluorometanosulfonato (II) que comprende la reacción de prasterona o acetato de prasterona (III) con una bis(trifluorometanosulfonimida) de fórmula general Ar-N(Tf) $_2$ y una base, en la que Ar es un radical aromático opcionalmente sustituido, de acuerdo con el esquema de reacción:

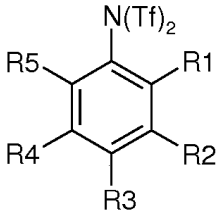


seguido de la reacción de transformación de 3β-hidroxiandrost-5,16-dien-17-il-trifluorometanosulfonato o 3β-acetoxiandrost-5,16-dien-17-il-trifluorometanosulfonato (II), respectivamente, en abiraterona o acetato de abiraterona (I), haciendo reaccionar la mezcla que resulta de dicha reacción con dietil(piridil)borano en presencia de un catalizador de paladio (II) de acuerdo con el siguiente esquema:

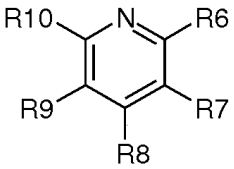


en el que X es hidrógeno o un radical acilo CH_3-CO-,
caracterizado por que dicha base se selecciona entre diisopropilamida de litio, tri-sec-butiroborohidruro de litio, tri-sec-butiroborohidruro de potasio, terc-butóxico de sodio y terc-butóxido de potasio.

2. Proceso de acuerdo con reivindicación 1 en el que dicha bis(trifluorometanosulfonimida) tiene la fórmula general (IV) o (V):



(IV)



(V)

en las que:

- el radical aromático se deriva de fenilo o piridina;
- R1, R2, R3, R4 y R5, independientemente entre sí, pueden ser hidrógeno, halógeno, $-NO_2$, un radical alquilo lineal o ramificado, un radical RCONH- amida o un radical RO- alcóxido, en el que R es un grupo alquilo lineal o ramificado; y
- uno entre R6, R7, R8, R9 y R10 es el radical $-N(Tf)_2$, mientras que los radicales restantes entre R6 y R10, independientemente entre sí, tienen los mismos significados que se han citado para los radicales R1-R5.

3. Proceso de acuerdo con reivindicación 2 en el que dicha bis(trifluorometanosulfonimida) es N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) o N-(2-piridil)- bis(trifluorometanosulfonimida).

4. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha bis(trifluorometanosulfonimida) se utiliza en una cantidad comprendida entre 0,8 y 2 veces más el peso de la prasterona o el acetato de prasterona de partida.

5. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura de reacción está comprendida entre -80 ℃ y 30 ℃ y el tiempo de reacción está comprendido entre 2 y 24 horas.

6. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho catalizador de paladio (II) es dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$.