

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 832**

51 Int. Cl.:

C07D 233/86 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2016** **PCT/EP2016/061690**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016** **WO16188997**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2016** **E 16729797 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020** **EP 3303300**

54 Título: **Proceso para la preparación de Enzalutamida**

30 Prioridad:

28.05.2015 IT UB20151204

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

19.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FRIGOLI, SAMUELE;
LONGONI, DAVIDE;
ALPEGIANI, MARCO;
FUGANTI, CLAUDIO y
SERRA, STEFANO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 794 832 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

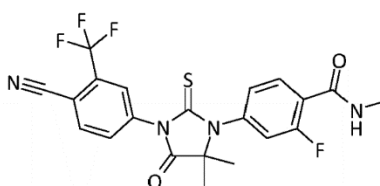
Proceso para la preparación de Enzalutamida

Objeto de la invención

El objeto de la invención es un proceso para la preparación del ingrediente activo Enzalutamida.

Técnica anterior

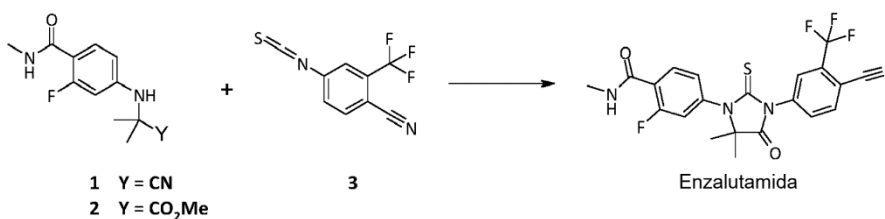
Enzalutamida, cuyo nombre químico es 4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il}-2-fluoro-*N*-metilbenzamida,



Enzalutamida

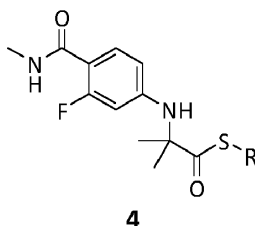
pertenece a una clase de compuestos capaces de unirse a los receptores de las hormonas andrógenas usadas en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico. Se conoce que los fármacos antiandrógenos usados en el tratamiento de los tumores de próstata sensibles a hormonas pueden desencadenar la resistencia debido a un mecanismo de sobreexpresión de los receptores de la hormona andrógena, lo que hace que los fármacos sean ineficaces y, en algunos casos, realmente contraproducentes. Moléculas como la Enzalutamida han demostrado su capacidad para hacer que los tumores que se han vuelto resistentes puedan volverse a tratar.

Los documentos WO2006124118 y WO2007127010 describen un método para la preparación de Enzalutamida (Esquema 1), cuya última etapa es la cicloadición de isotiocianato **3** asistida por microondas con derivado de cianoalquilamina **1**. La reacción tiene lugar con bajos rendimientos, y se requiere purificación cromatográfica; además, la preparación de **1** requiere el uso de cianuros o cianohidrina. Un proceso más eficiente para la preparación de Enzalutamida, descrito en el documento WO2011106570, implica la ciclación del isotiocianato **3** con el éster **2**, o un homólogo superior del mismo (Esquema 1).



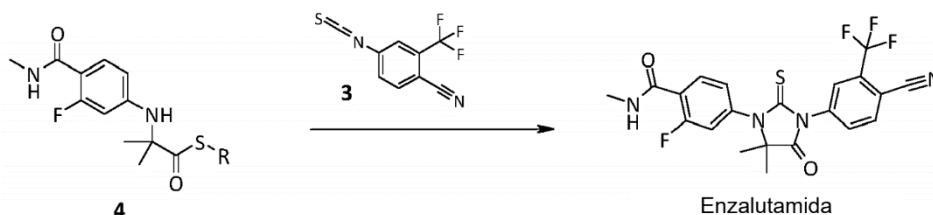
Esquema 1

Ahora se ha descubierto que la Enzalutamida puede obtenerse ventajosamente haciendo reaccionar el isotiocianato **3** con un tioéster de fórmula **4**.



Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de Enzalutamida que comprende hacer reaccionar isotiocianato **3** con un tioéster de fórmula **4** (Esquema 2),



Esquema 2

en donde R puede ser alquilo, arilo, aril-alquilo o heterocíclico.

El alquilo es preferentemente alquilo (C1-C10) lineal o ramificado.

El arilo es preferentemente fenilo o naftilo.

El aril-alquilo es preferentemente un residuo de alquilo (C1-C4) sustituido con un grupo arilo.

El heterocíclico es preferentemente un grupo que consiste en un anillo de cinco o seis átomos, saturado o insaturado, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente fusionado a un anillo de benceno.

Dichos grupos alquilo, arilo y heterocíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos que comprenden: halógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo (C1-C3), cicloalquilo (C3-C6), trifluorometilo, metoxi, metiltio, metanosulfonilo, vinilo, alilo, carbometoxi y carbetoxi.

La condensación entre isotiocianato 3 y un compuesto de fórmula 4 para proporcionar Enzalutamida se efectúa típicamente en un solvente orgánico o una mezcla de solventes, seleccionados de un éster tal como acetato de propilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo, una amida tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o *N*-metil pirrolidona, un ácido carboxílico tal como ácido acético o ácido propiónico, un hidrocarburo aromático tal como tolueno o xileno, una urea tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o *N,N'*-dimetil-propilenurea, o un solvente que contiene azufre tal como dimetilsulfóxido o sulfolano.

La temperatura de reacción varía típicamente de +50 °C a +150 °C, preferentemente de +70 a +120 °C; el tiempo de reacción varía de 5 horas a 50 horas, preferentemente de 10 horas a 30 horas.

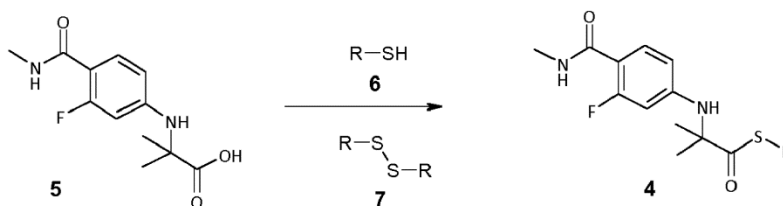
La relación molar del compuesto 4 con respecto a isotiocianato 3 usualmente varía de 1:1 a 1:4, preferentemente de 1:1,5 a 1:2,5.

La reacción se efectúa generalmente en condiciones de alta concentración, con una relación de peso de reactivo con respecto a volumen de solvente que varía preferentemente de 1:1 a 1:4.

La Enzalutamida puede aislarse después mediante uno de los métodos clásicos, tal como la precipitación del producto bruto mediante la adición de un antisolvente a la mezcla de reacción; o la dilución con un solvente adecuado, el lavado opcional de la solución orgánica con soluciones acuosas y la obtención del producto bruto concentrando la fase orgánica.

La calidad del producto bruto puede entonces mejorarse mediante el tratamiento con solvente (suspensión) o mediante cristalización.

Los compuestos de fórmula 4 pueden prepararse mediante métodos conocidos a partir de productos conocidos, por ejemplo sometiendo ácido 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoyl-fenilamino)-2-metil-propiónico 5 a la reacción de tioesterificación con un tiol R-SH de fórmula 6, o con un disulfuro R-S-S-R de fórmula 7 (Esquema 3), en donde R se define como para los compuestos de fórmula 4.



Esquema 3

El isotiocianato 3 y el ácido 5 son productos conocidos.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Síntesis de S-benzotiazol-2-il éster de ácido 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoil-fenilamino)-2-metil-tiopropiónico
Se añade una solución de trietilamina (0,5 ml) en diclorometano (12 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de ácido 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoil-fenilamino)-2-metil-propiónico (10 g), disulfuro de 2-mercaptobenzotiazolilo (15,7 g) y trietilsfrito (8,20 g) en diclorometano (50 ml), y se agita durante 4 horas. La suspensión se filtra y la fase orgánica se lava varias veces con agua y una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4 %. La mezcla se filtra después a través de sílice, lavando con DCM/AcOEt. El filtrado se evapora para obtener 15 g de tioéster de mercaptobenzotiazolilo.

Ejemplo 2

Síntesis de éster S-fenílico de ácido 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoil-fenilamino)-2-metil-tiopropiónico

Una solución de ácido 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoil-fenilamino)-2-metil-propiónico (5 g) y N-metilmorfolina (2 g) en THF anhidro (60 ml) a aproximadamente 0 °C se trata en secuencia con cloroformiato de isobutilo (2,7 g), N-metilmorfolina (2 g) y tiofenol (2,2 g); la mezcla se deja después bajo agitación durante 15 horas a 20 °C. La mezcla se diluye con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lava con agua, ácido clorhídrico diluido y, finalmente, con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se concentra y el residuo se cristaliza con tolueno para obtener 6 g de tioéster fenílico.

Ejemplo 3

Síntesis de éster S-bencílico de ácido 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoil-fenilamino)-2-metil-tiopropiónico

Se añaden N,N'-Diciclohexil carbodiimida (5 g) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (40 mg) a una solución de ácido 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoil-fenilamino)-2-metil-propiónico (5 g) y bencilmercaptano (5 g) en diclorometano (40 ml). La mezcla se deja en agitación durante 15 horas a temperatura ambiente y después se filtra, se lava con agua, solución acuosa de bicarbonato de sodio, ácido clorhídrico diluido y finalmente con una solución saturada de cloruro de sodio. El solvente se elimina y se obtienen 6,3 g de tioéster bencílico.

Ejemplo 4

Al operar como se describe en el Ejemplo 3, se prepararon los siguientes tioésteres:

- éster S-etílico de ácido 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoil-fenilamino)-2-metil-tiopropiónico
- éster S-isopropílico de ácido 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoil-fenilamino)-2-metil-tiopropiónico
- éster metílico de ácido 1-(3-fluoro-4-metilcarbamoil-fenilamino)-1-metil-etilsulfanil]-acético
- 2-fluoro-4-[1-(4-metoxi-bencilsulfanil)-1-metil-etilamino]-N-metil-benzamida

Ejemplo 5

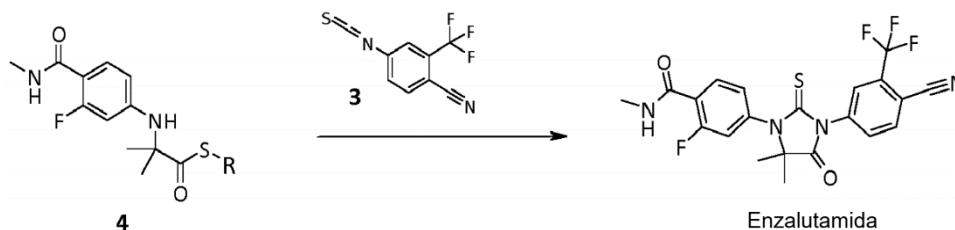
Síntesis de Enzalutamida: procedimiento general

Una mezcla de tioéster de ácido 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoil-fenilamino)-2-metil-tiopropiónico (10 mmol) y 4-isotiocianato -2-trifluorometilbenzonitrilo (15 mmol) en DMSO/acetato de isopropilo 2:1 (5 ml) se calienta a aproximadamente 90 °C durante 24 horas. La reacción a continuación se enfría, se diluye con acetato de isopropilo y se lava con agua, ácido clorhídrico diluido, bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La Enzalutamida bruta se obtiene concentrando la fase orgánica, y a continuación se recrystaliza con acetato de isopropilo/n-heptano o se purifica mediante cromatografía.

Los rendimientos obtenidos mediante el uso de los tioésteres descritos en los Ejemplos 1-4 varían de 45 a 90 %.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de 4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-1-oxo-2-tioximidazolidin-1-il}-2-fluoro-*N*-metilbenzamida (Enzalutamida) que comprende la reacción de isotiocianato 3 con un tioéster de fórmula 4,



en donde R puede ser alquilo, arilo, aril-alquilo o heterociclilo.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde la reacción de isotiocianato 3 y tioéster 4 se lleva a cabo en un solvente seleccionado de un éster, una amida, un ácido carboxílico, un hidrocarburo aromático, una urea o un solvente que contiene azufre o una mezcla de los mismos.
3. El proceso de la reivindicación 2, en donde el solvente se selecciona de acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, ácido acético, ácido propiónico, tolueno, xileno, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, *N,N'*-dimetil-propilenurea, dimetilsulfóxido, sulfolano o una mezcla de los mismos.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en donde la temperatura de reacción varía de +50 °C a +150 °C, preferentemente de +70 a +120 °C, y el tiempo de reacción de 5 horas a 50 horas, preferentemente de 10 horas a 30 horas.
5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la relación molar del compuesto 4 con respecto al compuesto 3 varía de 1:1 a 1:4, preferentemente de 1:1,5 a 1:2,5.