

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 955 227**

21 Número de solicitud: 202390146

51 Int. Cl.:

C07J 51/00 (2006.01)

C07J 31/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

29.03.2022

30 Prioridad:

31.03.2021 IT 102021000008066

43 Fecha de publicación de la solicitud:

29.11.2023

71 Solicitantes:

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

72 Inventor/es:

LENNA, Roberto y
FASANA, Andrea

74 Agente/Representante:

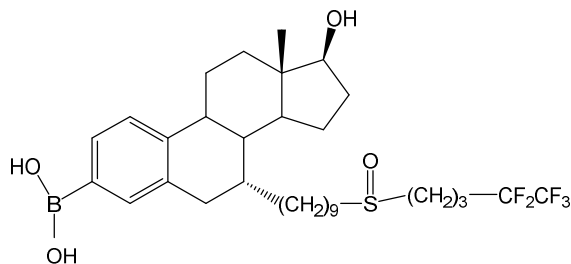
RUO, Alessandro

54 Título: **Proceso para preparar ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil] nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico**

57 Resumen:

Proceso para preparar ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil) sulfinil] nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico

La presente invención se refiere a un proceso para preparar ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico, también conocido como ácido Fulvestrant-3-borónico o ZB716, cuya estructura se indica a continuación:



DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico

5

CAMPO DE LA INVENCION

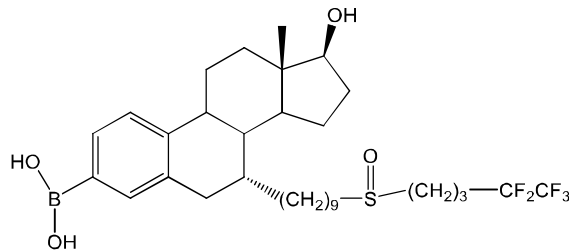
La presente invención se refiere al sector de procesos para la síntesis de ingredientes activos para uso farmacéutico, y en particular a un proceso para preparar ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico, también conocido como ácido Fulvestrant-3-borónico o ZB716, a escala industrial. El compuesto se identifica mediante el número CAS 1853279-29-4.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

ZB716 es útil para el tratamiento de cáncer de mama metastásico. La estructura del compuesto se muestra a continuación:

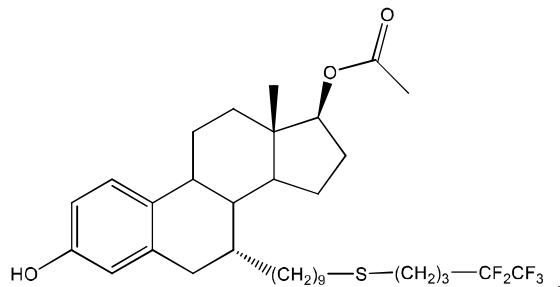
15



El compuesto se describe y se reivindica en la patente EP 3473630 B1 (compuesto 29, reivindicación 1) de la Universidad Xavier de Luisiana.

El artículo "Fulvestrant-3 boronic acid (ZB716): an orally bioavailable selective estrogen receptor downregulator (SERD)", J. Liu *et al.*, J. Med. Chem. 2016, 59, 8134-8140, indica una descripción experimental de la preparación del compuesto en cuestión (página 8135, esquema 1); esta síntesis comienza a partir del compuesto KSM, que tiene la fórmula que se muestra abajo:

20



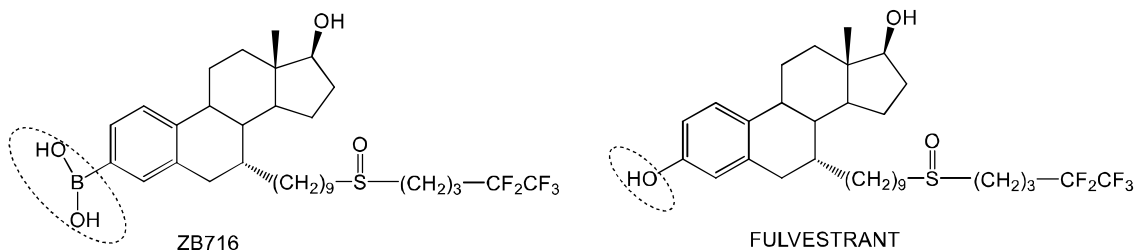
El compuesto KSM puede obtenerse, a su vez, siguiendo lo que se indica en el artículo "Fulvestrant: from the laboratory to commercial-scale manufacture", E. J. Brazier *et al.*, Org. Process Res. Dev. 2010, 14, 3, 544-552, que describe la síntesis de otro principio activo, Fulvestrant, también utilizado actualmente para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

25

Como se puede observar en Chem. 2016, 59, 8134-8140, el compuesto ZB716 muestra

30

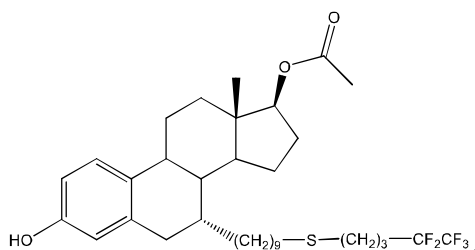
aparentes ventajas clínicas con respecto a Fulvestrant, que comparte con este una gran parte de la estructura. En la siguiente figura se destacan las diferencias estructurales entre Fulvestrant y ZB716:



5

El solicitante lleva produciendo Fulvestrant durante años, pero con un proceso distinto del descrito en Organic Process Research & Development 2010, 14, 544-552.

Este proceso no implica el uso del intermedio 1 por Chem. 2016, 59, 8134-8140, que tiene la siguiente fórmula estructural:



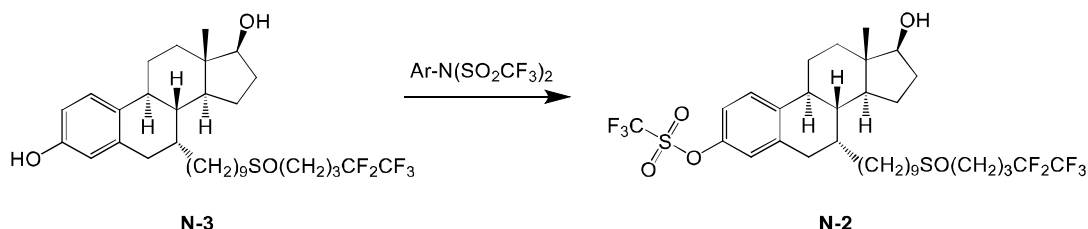
10

Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para la producción del compuesto ZB716.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

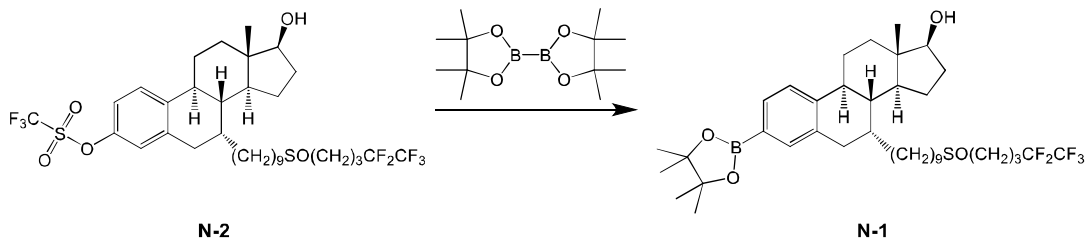
Este objeto se consigue con la presente invención, que se refiere a un proceso para la síntesis de ZB716 que comprende las siguientes etapas:

a) reacción del intermedio N-3, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol (Fulvestrant), con un agente triflatante para obtener el intermedio N-2, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol-3-triflato:

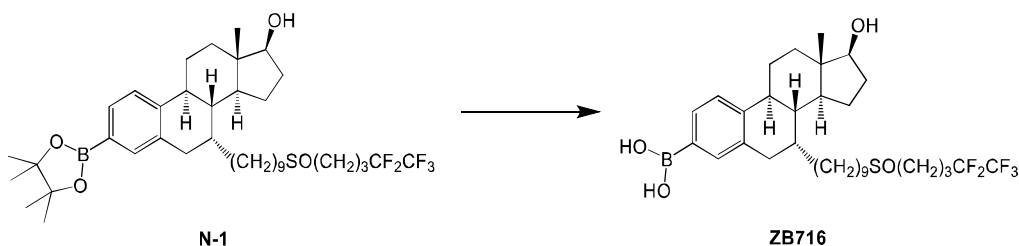


b) reacción del intermedio N-2 con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano para obtener el intermedio N-1, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol:

25



c) tratamiento del intermedio N-1 para obtener el compuesto ZB716, ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico:



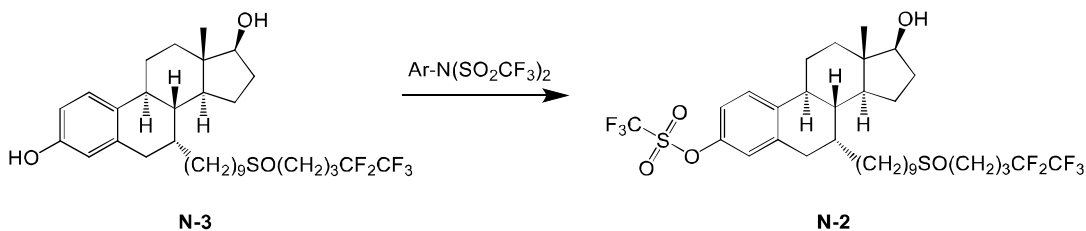
5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

En su primer aspecto, la invención se refiere a un proceso para la síntesis de ZB716 que comprende las etapas descritas abajo.

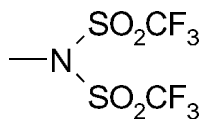
10 En la descripción de las reacciones que forman el proceso de la invención, las proporciones entre reactivos se indican como p/p, es decir, proporciones en peso, a no ser que se especifique lo contrario.

15 La etapa a) consiste en la reacción del intermedio N-3, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol, con un agente triflatante para obtener el intermedio N-2, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol-3-triflato:

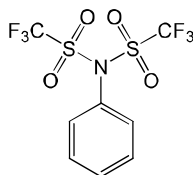


20 El intermedio N-3 es el compuesto Fulvestrant, producido por el solicitante siguiendo el proceso descrito en la patente EP 2183267 B1; el proceso descrito en la patente EP 2183267 B1 hace que el intermedio N-3, Fulvestrant, esté disponible con una calidad adecuada para su uso también en el proceso para obtener el nuevo principio activo ZB716.

25 La triflación se produce exclusivamente en el grupo hidroxilo fenólico sin tener que proteger el otro grupo hidroxilo presente en la molécula, usando una bis(trifluorometanosulfonamida) aromática de fórmula general Ar-N(Tf)₂ como agente triflatante, donde Ar indica el radical aromático o heterocíclico y el grupo N(Tf)₂ es el radical:



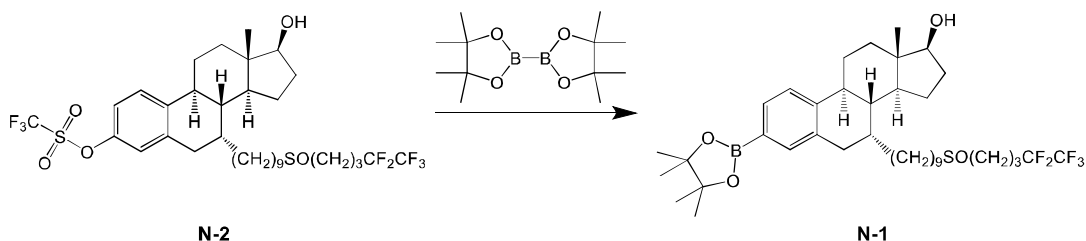
5 Para los fines de la presente invención, el agente triflatante preferido es el compuesto 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonyl]metanosulfonamida (denominado también habitualmente N,N-bis (trifluorometanosulfonyl)anilina) que tiene la fórmula que se muestra abajo:



El agente triflatante se utiliza en una proporción (p/p) comprendida entre 0,30 y 1,20 con respecto al intermedio N-3, preferiblemente se utiliza en una proporción (p/p) entre 0,6 y 1,0.

10 La reacción se lleva a cabo en diclorometano (DCM), operando a una temperatura comprendida entre -15 y 40 °C, preferiblemente entre 0 y 30 °C, durante un período de tiempo comprendido entre 4 y 12 horas, preferiblemente entre 6 y 8 horas, en presencia de una base orgánica seleccionada de entre trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-(dimetilamino)piridina, 2,6-lutidina. Preferiblemente, se utiliza trietilamina.

15 La etapa b) consiste en la reacción del intermedio N-2 obtenida en la etapa anterior con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano para obtener el intermedio N-1, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol:

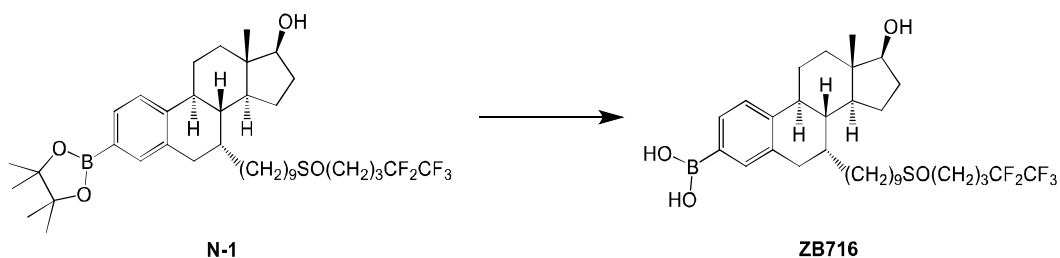


20 El compuesto 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano está ampliamente disponible comercialmente y también se le denomina con el nombre común bis(pinacolato)diboro.

El bis(pinacolato)diboro se utiliza en una proporción (p/p) comprendida entre 0,11 y 0,45, preferiblemente entre 0,25 y 0,40, con respecto al intermedio N-2.

25 La reacción se lleva a cabo en acetonitrilo operando a una temperatura comprendida entre 70 y 90 °C, preferiblemente entre 75 y 85 °C, durante un tiempo comprendido entre 1 y 6 horas, preferiblemente entre 2 y 4 horas, en presencia de un derivado orgánico de paladio(II), tal como acetato de paladio(II), una fosfina tal como triciclohexilfosfina, y una base, tal como acetato de sodio o potasio, o metilato de sodio o potasio; las bases preferidas son acetato de potasio y metilato de potasio.

30 Por último, en la última etapa del proceso, c), el intermedio N-1 se convierte en el compuesto deseado, ZB716:



Como reactivos, se puede utilizar hidróxido de litio hidratado, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio, o peryodato de sodio o de potasio con acetato de amonio.

5 Cuando se utiliza un peryodato, el reactivo se utiliza en una proporción (p/p) comprendida entre 0,3 y 2,4, preferiblemente entre 1,1 y 1,4, con respecto al intermedio N-1; se prefiere el uso de peryodato de sodio al de potasio. La cantidad requerida de reactivo se define precisamente por el control de reacción.

10 Operando con un peryodato, la reacción se lleva a cabo usando como disolvente una mezcla de agua con un disolvente miscible con agua, tal como metanol, tetrahidrofurano (THF) o acetona.

Las condiciones de reacción preferidas son el uso de acetona acuosa en presencia de acetato de amonio, una temperatura comprendida entre 10 y 45 °C, preferiblemente entre 20 y 30 °C, y un tiempo de reacción comprendido entre 8 horas y 36 horas, preferiblemente entre 16 y 30 horas.

15 Cuando se usan hidróxidos, es posible operar usando metanol o tetrahidrofurano (THF) como disolventes, opcionalmente en presencia de agua.

La invención se ilustrará aún más mediante los siguientes ejemplos.

INSTRUMENTOS, MÉTODOS Y CONDICIONES EXPERIMENTALES

RMN:

20 Espectrómetro RMN JEOL 400 YH (400 MHz); *software* JEOL Delta v5.1.1;

Espectros registrados en disolventes deuterados, tales como: Cloroformo-d, D 99,8 %, que contiene 0,1 % (v/v) de tetrametilsilano (TMS) como estándar interno; y Cloroformo-d, "100 %", D 99,96 %, que contiene 0,03 % (v/v) de TMS, y DMSO-d₆.

MS 1:

25 Instrumento: DSQ-trace Thermofisher

Introducción de la muestra— sonda de exposición directa (dep)

Ionización química (CI) con metano

Presión de metano: 2,2 psi

Temperatura de la fuente: 200 °C

30 **MS 2:**

Instrumento: Detector Acquity UPLC QDa de Waters

Ionización por electrospray (ESI) con ácido fórmico

Temperatura de la fuente: 120 °C

UPLC:

λ Sistema cromatográfico: Waters Acquity UPLC; Detector: Acquity UPLC PDA y Detector

Condiciones cromatográficas:

- Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm, 2,1 x 50 mm
- 5 - Caudal: 0,5 ml/min
- Detector: UV 225 nm
- Volumen de inyección: 1 μl
- Temperatura: 35 °C
- Fase móvil A: H₂O + ácido trifluoroacético (TFA) al 0,01 %
- 10 - Fase móvil B: Acetonitrilo + TFA al 0,01 %

| TIEMPO (MIN) | FASE MÓVIL A (V/V) | FASE MÓVIL B (V/V) |
|--------------|--------------------|--------------------|
| 0,00 | 40 | 60 |
| 0,00-3,00 | 40 | 60 |
| 3,00-3,10 | 10 | 90 |
| 3,10-5,00 | 10 | 90 |
| 5,00-5,10 | 40 | 60 |
| 5,10-6,00 | 40 | 60 |

TLC

MERCK: TLC gel de sílice 60 F₂₅₄ Láminas de aluminio 20 x 20 cm, cód. 1.0554.0001.

Tinciones de TLC:

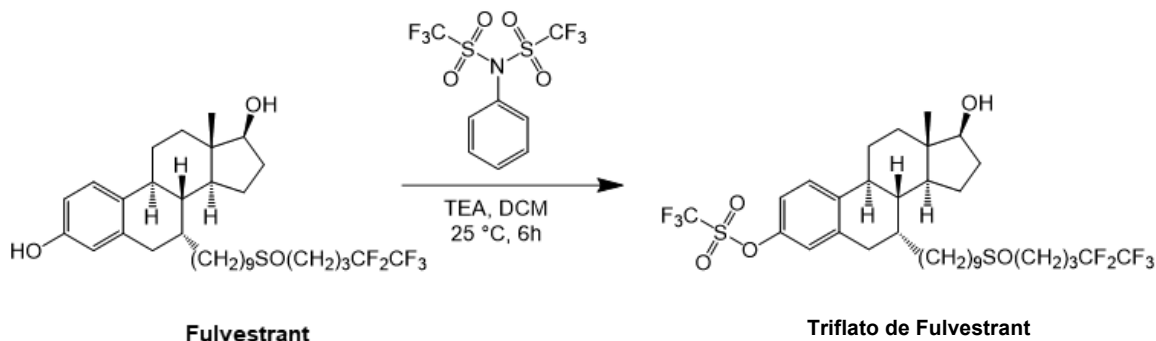
- 15 Fosfomolibdato de cerio: Se disuelven 25 g de ácido fosfomolibdico y 10 g de sulfato de cerio (IV) en 600 ml de H₂O. Se añaden 60 ml de H₂SO₄ al 98 % y se lleva a 1 l con H₂O. La placa se impregna con la solución y después se calienta hasta que se detectan los productos.

NOTAS

- El agua utilizada en las descripciones experimentales se debe entender como agua pura, a no ser que se indique lo contrario.
- 20 Los disolventes orgánicos usados en las descripciones experimentales se deben entender como de calidad «técnica», a no ser que se indique lo contrario.
- Los reactivos y catalizadores usados en las descripciones experimentales se deben entender como de calidad comercial, a no ser que se indique lo contrario.

25 EJEMPLO 1

Este ejemplo se refiere a la etapa a) del proceso de la invención, desde el intermedio N-3, Fulvestrant, al intermedio N-2, triflato de Fulvestrant.



Se carga un matraz con 5 g de Fulvestrant N-3, 70 ml de diclorometano y 3,5 ml de trietilamina (TEA).

5 La mezcla se enfría hasta 5 °C, y se añade gota a gota en aproximadamente 15 minutos una solución de N,N-bis(trifluorometanosulfonil)anilina (4,70 g) disuelta en 12 ml de diclorometano. La mezcla se lleva a 25 °C y se mantiene en agitación durante 6 horas.

Una vez que se completa la reacción (monitorización UPLC), el disolvente se retira destilando a presión reducida a 45 °C para obtener 11,5 g de triflato de Fulvestrant N-2 (aceite) que reacciona como tal en la reacción posterior.

10 El Fulvestrant utilizado como reactivo de partida del método, sometido a ¹H-RMN y análisis Ms, muestra los siguientes datos analíticos:

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,99 (s, 1H); 7,04 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,49 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,41 (s, 1H); 4,50 (s, 1H); 3,54-3,52 (m, 1H); 2,76-0,71 (m, 38H); 0,66 (s, 3H).

15 Las señales ¹H-RMN a 8,99 ppm y 4,50 ppm (atribuibles a los protones móviles en la posición 3 y 17) desaparecen tras la deutерación de la muestra con D₂O.

Masa (ESI): m/z = 629 [M⁺+1+22]; 607 [M⁺+1]; 589 [M⁺+1-H₂O].

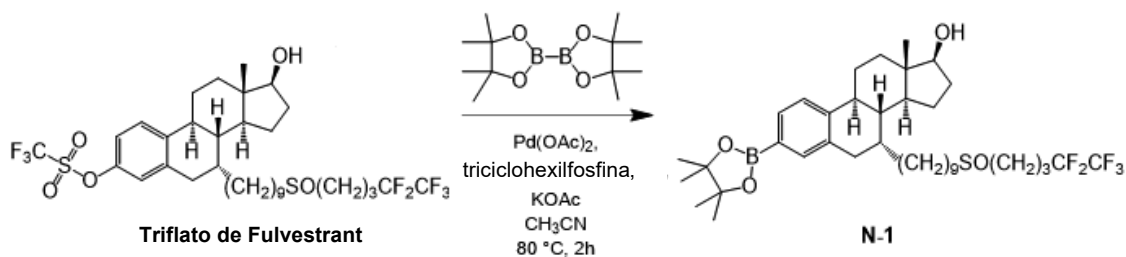
El triflato de Fulvestrant obtenido, sometido a ¹H-RMN y análisis Ms, muestra los siguientes datos analíticos:

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): desaparición de la señal de Fulvestrant a 8,99 (s,1H), pero no de la señal a 4,50 (s, 1H) ppm (de Fulvestrant).

Masa (ESI): m/z = 761 [M⁺+1+22]; 739 [M⁺+1]; 619 [M⁺+1 – HCF₂CF₃].

EJEMPLO 2

25 Este ejemplo se refiere a la etapa b) del proceso de la invención, síntesis del intermedio N-1 del proceso de la invención a partir de triflato de Fulvestrant (intermedio N-2).



Se carga un matraz con el intermedio triflato de Fulvestrant N-2 obtenido según el

proceso descrito en el ejemplo anterior y 160 ml de acetonitrilo. La mezcla se mantiene en agitación a 25 °C durante 10 minutos. Se añaden 3,1 g de bis(pinacolato)diboro, 2,2 g de acetato de potasio, 0,25 g de acetato de paladio y 0,49 g de triciclohexilfosfina a la solución. La mezcla se calienta a 80 °C durante 2 horas.

5 La reacción se monitoriza mediante análisis UPLC.

Una vez completa la reacción, se enfría a 25 °C, se añade carbono (0,2 g) y la mezcla se filtra a través de una capa de dicalite (8 g). Se concentra a presión reducida a 45 °C hasta obtener un residuo oleoso.

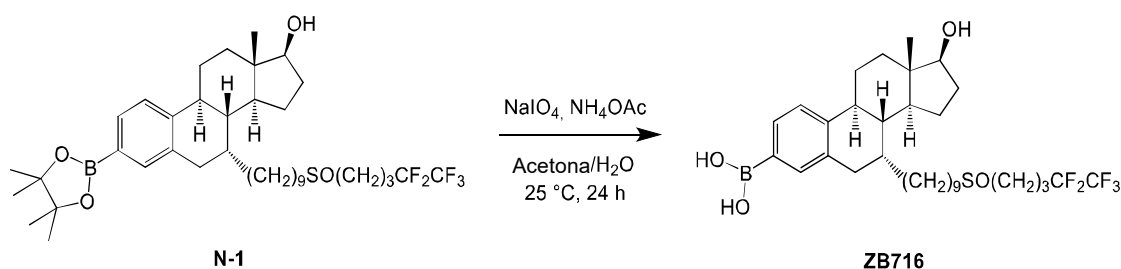
El residuo se suspende en 100 ml de acetato de isopropilo y se añade gel de sílice.

10 La suspensión se mantiene en agitación a 25 °C durante 1 hora.

El disolvente se filtra y se concentra a presión reducida a 45 °C para obtener 12,8 g del intermedio N-1.

EJEMPLO 3

15 Este ejemplo se refiere a la implementación de la etapa c) del proceso de la invención, desde el intermedio N-1 al compuesto ZB716:



Se carga un matraz con 5 g del intermedio N-1, 55 ml de acetona y 27,5 ml de agua. La suspensión se mantiene en agitación a 25 °C durante 10 minutos.

20 Se añaden 5,9 g de peryodato de sodio y 2,15 g de acetato de amonio.

La mezcla se mantiene en agitación a 25 °C durante 24 horas (la reacción se monitoriza mediante análisis UPLC).

Una vez completa la reacción, se añaden 75 ml de acetato de isopropilo y 65 ml de agua.

25 Se separan las capas, y la capa acuosa se vuelve a extraer con acetato de isopropilo.

La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentra a presión reducida a 45 °C hasta que se obtiene un sólido.

El producto se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice, eluyendo con una mezcla 95:5 de cloruro de metileno/metanol.

30 El disolvente se concentra a presión reducida a 45 °C obteniendo 2,6 g del compuesto deseado, ZB716, como un sólido blanco cuyos datos analíticos de Ms, ¹H-RMN, ¹³C-RMN coinciden con los indicados en la literatura.

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,68 (s, 2H); 7,50 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 7,43 (s, 1H); 7,23 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 4,36 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 3,56-3,55 (m, 1H); 2,84-2,60 (m, 6H); 2,45-2,25 (m, 4H); 1,94-1,10 (m, 26H); 0,88 (m, 2H); 0,67 (s, 3H).

Las señales ^1H -RMN a 7,68 ppm y 4,36 ppm desaparecen tras la deuteración de la muestra con D_2O .

^{13}C -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 141,8; 136,4; 134,2; 131,9; 125,3; 80,6; 51,7; 49,9; 46,7; 43,5; 42,1; 39,1; 37,4; 34,7; 33,3; 30,4; 29,8; 29,5; 29,3; 29,1; 29,0; 28,6; 28,0; 27,3; 25,6; 22,8; 22,5; 14,6; 11,8.

Masa (ESI): $m/z = 657$ [$\text{M}^+ + 1 + 22$]; 635 [$\text{M}^+ + 1$]; 617 [$\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$].

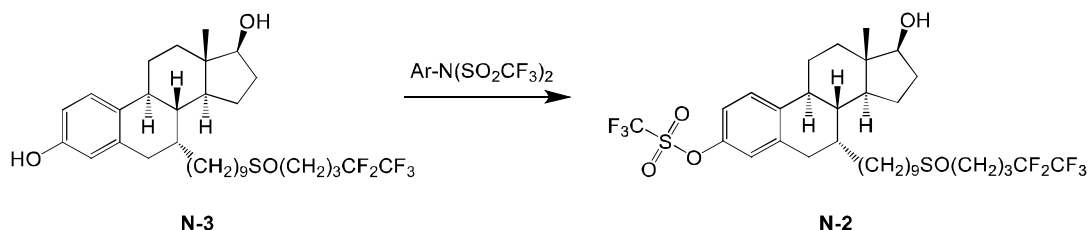
REIVINDICACIONES

1. Proceso para la síntesis de ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico (ZB716), que comprende las siguientes etapas:

5

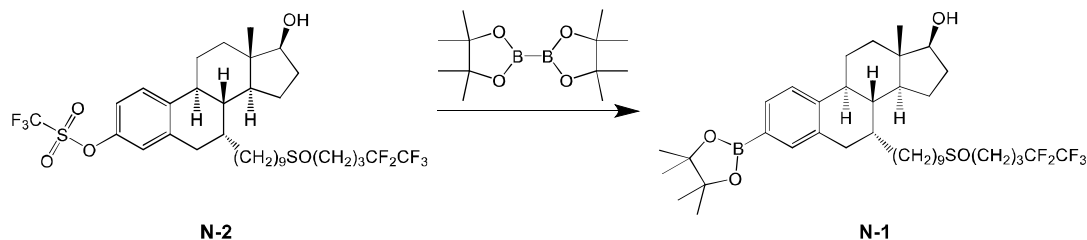
a) reacción del intermedio N-3, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol (Fulvestrant), con un agente triflatante para obtener el intermedio N-2, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol-3-triflato:

10



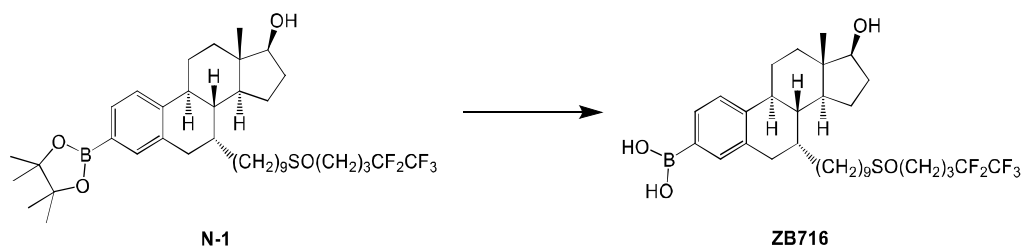
15

b) reacción del intermedio N-2 con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano para obtener el intermedio N-1, (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol:



20

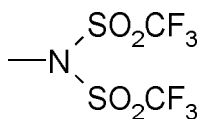
c) tratamiento del intermedio N-1 para obtener el compuesto ZB716, ácido *B*-[(7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3-il]-borónico:



25

2. Proceso según la reivindicación 1, donde, en la etapa a), se utiliza una bis(trifluorometanosulfonimida) aromática de fórmula general Ar-N(Tf)₂ como agente triflatante, donde Ar indica el radical aromático o heterocíclico y el grupo N(Tf)₂ es el radical:

30



3. Proceso según la reivindicación 2, donde dicho agente triflatante es 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonyl]metanosulfonamida.

35

4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el reactivo utilizado en la etapa c) para la conversión del intermedio N-1 en el compuesto ZB716 es un peryodato de metal alcalino.

5 5. Proceso según la reivindicación 4, donde dicho reactivo es peryodato de sodio.

6. Compuesto (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol-3-triflato:

10

