



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	102015000019007
Data Deposito	28/05/2015
Data Pubblicazione	28/11/2016

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

PROCESSO INDUSTRIALE PER LA PREPARAZIONE DI ENZALUTAMIDE
--

10711 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

EM/ap **“PROCESSO INDUSTRIALE PER LA PREPARAZIONE DI ENZALUTAMIDE”**

a nome : **OLON S.p.A.**

con sede in: Rodano (Milano)

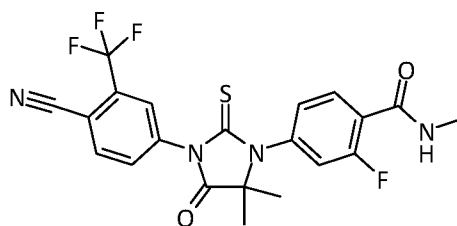
* * *

Oggetto dell'invenzione

Oggetto dell'invenzione è un procedimento per la preparazione del principio attivo Enzalutamide.

Stato della tecnica

Gli inibitori non steroidei dei recettori androgeni (AR), come bicalutamide, nilutamide e flutamide, sono stati utilizzati per diversi decenni per trattare il cancro alla prostata, e hanno costituito lo standard di cura per il trattamento sistematico del cancro della prostata castrazione-resistente fino all'introduzione di nuovi farmaci con diverso meccanismo d'azione, come docetaxel o abiraterone. Un rinnovato interesse per i farmaci ad azione anti-androgena è derivato dalla scoperta di Enzalutamide, nuovo inibitore degli AR adattati alle cellule che crescono in un ambiente di basso testosterone (come succede nel carcinoma prostatico con castrazione).

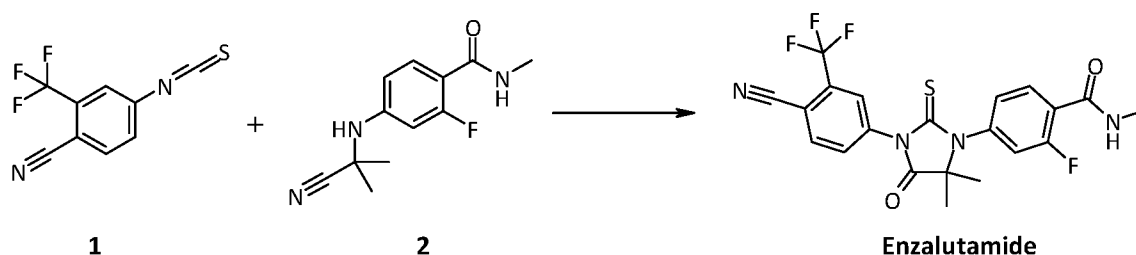


Enzalutamide

Enzalutamide, il cui nome chimico è 4-{3-[4-ciano-3-

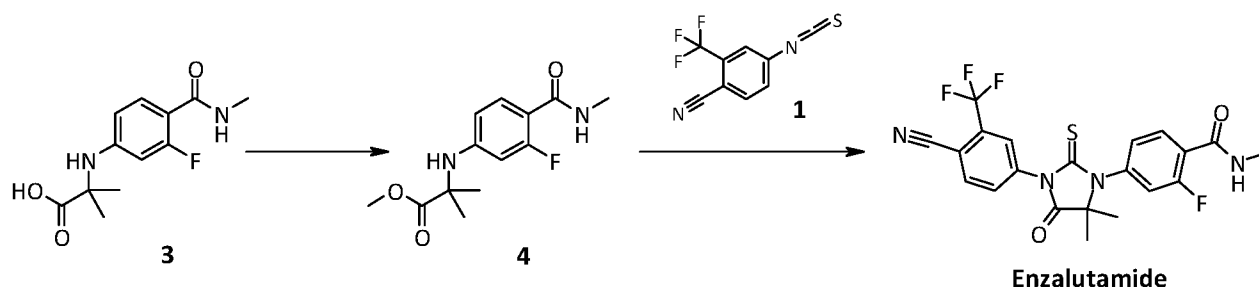
(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-1-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il}-2-fluoro-N-metilbenzammide, costituisce il principio attivo del farmaco Xtandi, indicato per il trattamento di soggetti adulti maschi con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione. E' meglio tollerato e più efficace dei primi anti-androgeni, contribuendo in modo significativo al miglioramento degli *endpoint* oncologici più importanti, tra cui la qualità di vita e la sopravvivenza globale.

Enzalutamide è rivendicata in WO2006124118, WO2007127010 EP01893196B1, US7709517B2 e US8183274B2; il metodo di preparazione descritto (Schema 1) prevede come ultimo *step* la cicloadizione, assistita dalle microonde, dell'isotiocianato **1** con il ciano derivato **2**. La reazione avviene con basse rese ed è richiesta una purificazione cromatografica, inoltre la preparazione di un cianoalchilammino derivato come **2** richiede l'uso di cianuri o di cianidrine.



Schema 1

Un processo più efficiente per la preparazione di Enzalutamide è descritto in WO2011106570 e prevede la ciclizzazione dell'isotiocianato **1** con il metile estere **4**, o un suo omologo, ottenuto per esterificazione dell'acido **3** (Schema 2).

**Schema 2**

La sintesi di Enzalutamide direttamente dall'acido **3**, particolarmente attraente e vantaggiosa perché si evita l'isolamento dell'estere **4**, non risulta essere stata descritta per l'API in oggetto, anche se ci sono precedenti nella sintesi di 2,4-imidazolidindioni e 2-tioxo-4-imidazolidinoni, come ad esempio descritto in WO02081453 e WO2006028226.

Abbiamo quindi provato la ciclizzazione dell'acido **3**, o di un suo sale con un'ammina terziaria, con l'isotiocianato **1**, osservando la formazione di Enzalutamide con rese modeste e con la necessità di eseguire complesse purificazioni per ottenere l'API di qualità accettabile.

Sorprendentemente abbiamo trovato che la suddetta ciclizzazione avviene con rese e qualità elevate e in condizioni più blande se l'acido viene preventivamente trattato con un agente sililante o se la reazione viene effettuata in presenza di un agente sililante.

Descrizione dell'invenzione

Per sililazione si intende la sostituzione di uno o più idrogeni attivi di un composto organico con un gruppo silile trisostituito (ad esempio un gruppo R_3Si-). L'idrogeno attivo è generalmente un acido carbossilico, alcolico o fenolico, ovvero $-OH$; un'ammina, ammidi o urea, ovvero $-NH$, o un tiolo, $-SH$; e l'agente sililante è usualmente un trialchilsilil alogenuro o un composto trialchilsilil N-derivato oppure O-derivato quali ad esempio N-sililammidi,

N,O-bis(silil)ammidi, *N,O*-bis(silil)carbammati. *N,N'*-bis(silil)uree o *N,O*-bis(silil)sulfammati.

Abbiamo trovato che Enzalutamide può essere vantaggiosamente sintetizzata se l'acido **3** viene trattato con un agente sililante e poi fatto reagire con l'isotiocianato **1**. In questo modo si ottiene Enzalutamide con conversione e resa molto elevate, l'isolamento del principio attivo risulta molto facilitato e la qualità è assai elevata.

Tipologie di agenti sililanti e metodologie di sililazione sono ampiamente descritti in letteratura, vedi ad esempio: Peter G. M. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th Edition, 2014; Pape, P. G., "Silylating Agents", *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 2006; Kashutina M. V., *Russ. Chem. Rev.* **44**, 733 (1975); Roth, C. A., *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development* 11, 134 (1972), e riferimenti ivi riportati.

Gruppi silili preferiti sono i trialchilsilili, *e.g.* trimetilsilile, trietilsilile, tri-*n*-propilsilile, metildietilsilile, dimetiletilsilile, fenildimetilsilile, *ter*-butildimetilsilile, *ter*-butildifenilsilile, trifenilsilile.

Un gruppo silile particolarmente preferito è il trimetilsilile, per le sue caratteristiche che includono le blande condizioni per l'introduzione e la rimozione e la disponibilità di numerosi agenti trimetilsililanti commercialmente disponibili a basso costo.

Esempi di agenti trimetilsililanti sono clorotrimetilsilano, esametildisilazano, *N,O*-bis(trimetilsilil)acetammide, *N,O*-bis(trimetilsilil)carbammato, *N,N'*-bis(trimetilsilil)urea, 3-trimetilsilil-2-oxazolidinone, *N*-(trimetilsilil)acetammide, *N*-metil-*N*-trimetilsililacetammide,

N-trimetilsililimidazolo, 1-metossi-2-metil-1-trimetilsilossipropene, (isopropenilossi)trimetilsilano, *N,O*-bis(trimetilsilil) sulfammato, alliltrimetilsilano, o loro miscele.

La sililazione avviene tipicamente in solvente aprotico o miscele di solventi aprotici, e può essere favorita in solventi polari. Inoltre può essere richiesta la presenza di un catalizzatore acido come acido trifluoroacetico, acido *p*-toluensolfonico, acido solforico, di un sale come ammonio solfato, piridinio *p*-toluensolfonato o di un catalizzatore basico come piridina, che può anche essere utilizzata come solvente o cosolvente. Lo stesso clorotrimetilsilano può essere impiegato come catalizzatore assieme ad altro agente sililante.

Se dalla reazione di sililazione si sviluppa un sottoprodotto acido può essere indicato l'utilizzo di un accettore dell'acido, e il sale formato può essere rimosso per filtrazione: un esempio è l'impiego di clorotrimetilsilano in presenza di un'ammina terziaria e la rimozione mediante filtrazione del cloridrato dell'ammina terziaria che deriva dalla reazione di sililazione.

In altri casi il sottoprodotto che si forma dalla reazione di sililazione può essere facilmente rimosso perché poco solubile, ad esempio urea nel caso di *N,N'*-bis(trimetilsilil)urea, oppure perché volatile, ad esempio ammoniaca nel caso di esametildisilazano.

Spesso comunque non è necessario rimuovere dalla miscela il sottoprodotto della reazione di sililazione ma si può procedere direttamente con la reazione successiva evitando operazioni di filtrazione, distillazione, concentrazione sotto vuoto, cambio di solvente, isolamento o altre lavorazioni.

Si può ipotizzare che l'azione dell'agente sililante sull'acido **3** dia origine ad un derivato in cui sia anzitutto protetta la funzione carbossilica, senza

comunque dover escludere che anche gli altri idrogeni attivi presenti nella molecola siano almeno in parte sililati.

La condensazione con l'isotiocianato **1** a dare Enzalutamide può essere realizzata a) dopo aver sottoposto l'acido **3** all'azione dell'agente sililante oppure b) la reazione di condensazione tra **1** e **3** può essere effettuata in presenza dell'agente sililante.

Tipicamente la reazione di condensazione è condotta in un solvente organico aprotico oppure una miscela di solventi aprotici, scelti fra un estere come etile acetato, propile acetato, isopropile acetato, butile acetato, un etere come tetraidrofurano, metiltetraidrofurano, diossano, *ter*-butil metil etere, ciclopentil metil etere, un'amide come *N,N*-dimetilformammide, *N,N*-dimetilacetammide, *N*-metil pirrolidone, un idrocarburo aromatico come toluene o xilene, o altro solvente come metilene cloruro, acetonitrile, dimetilsolfossido, solfolano, *N,N'*-dimetil-propilene urea. Tipicamente la temperatura della reazione è compresa tra +20°C e +150 °C, preferibilmente tra +40 e +120 °C; il tempo di reazione tra 1 ora e 60 ore, preferibilmente tra 2 ore e 40 ore.

Il rapporto molare tra la specie **3** e l'isotiocianato **1** è generalmente compreso tra 1:1 e 1:4, preferibilmente tra 1:1,1 e 1:2,5. Con riferimento alla funzione carbossilica dell'acido **3** gli equivalenti molarli dell'agente sililante sono preferibilmente compresi tra 1 e 4.

La conversione dell'acido **3** è generalmente superiore al 90% e la resa molare di Enzalutamide vs. la specie **3** tipicamente superiore al 70%.

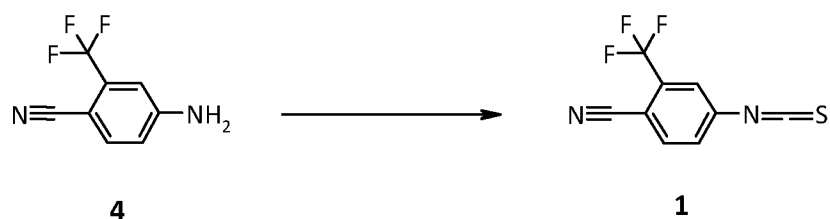
L'isolamento di Enzalutamide tipicamente non richiede purificazioni cromatografiche. Esso può comprendere un trattamento con un solvente protico, ad esempio un alcol come metanolo, etanolo, propanolo, oppure con una

soluzione acquosa neutra, acida o basica. L'isolamento poi può essere effettuato con uno dei metodi classici, come ad esempio la precipitazione del prodotto grezzo per aggiunta di antisolvente alla miscela di reazione; oppure la diluizione con opportuno solvente, l'eventuale lavaggio della soluzione organica con soluzioni acquose, e l'ottenimento del prodotto grezzo mediante concentrazione della fase organica.

La qualità del prodotto grezzo può poi essere aumentata per trattamento con solvente (*slurry*), oppure per trattamento di una sua soluzione con carbone decolorante o altro materiale assorbente, oppure mediante cristallizzazione.

I prodotti di formula **1** e **3** sono prodotti noti o possono essere preparati a partire da prodotti noti mediante metodi noti.

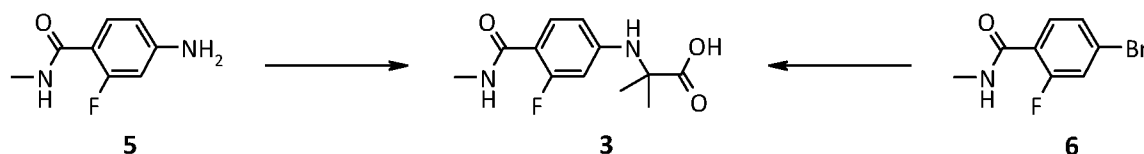
L'isotiocianato **1** si ottiene facilmente per reazione dall'ammina **4**, utilizzata per la preparazione di altri principi attivi come ad esempio bicalutamide, per reazione con tiocarbonil dicloruro (Schema 3) [per esempi di preparazione vedi *e.g.* WO 2006133567; *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 56, 1555 (2008)].



Schema 3

L'acido **3** può ad esempio essere preparato, in analogia a metodi generali descritti in letteratura, a partire dall'anilina **5** (Schema 4) per alchilazione con acido bromoisobutirrico o con un suo estere e successiva idrolisi, [si veda *e.g.* WO02081453, WO 2011128251, *J. Med. Chem.* 54, 6254 (2011)] oppure

utilizzando **5** come partner nucleofilo nella reazione di Bargellini [si veda *e.g.* *ARKIVOC* 2012 Part (ii) 24-40; *Tetrahedron Letters* 50, 2497 (2009)] in cui cloroetone (1,1,1-tricloro-2-metil-2-propanolo) può essere impiegato tal quale o ottenuto *in situ* da acetone e cloroformio.



Schema 4

Alternativamente l'acido **3** si può ottenere a partire dal bromo derivato **6** (Schema 4) per sostituzione nucleofila con 2-metil alanina [vedi *e.g.* WO2006028226, *Tetrahedron Letters* 50, 5159 (2009); *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14, 6789 (2006)].

L'invenzione viene ora illustrata dai seguenti esempi.

Esempio 1

Sintesi di Enzalutamide in presenza di N,O-bis(trimetilsilil)acetammide (BSA)

Ad una sospensione di acido 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoyl-fenilammino)-2-metil-propionico (14 g) in DMSO (15 ml) e isopropil acetato (30 ml) si aggiunge BSA (14 ml) e si agita a temperatura ambiente ottenendo una soluzione. Si aggiunge 4-isotiocianato-2-trifluorometil-benzonitrile (20 g) e si scalda a 55÷60 °C per ca. 24 ore. Si raffredda la miscela di reazione a 25°C e si aggiungono isopropil acetato, isopropil alcool (IPA) ed acqua. Si separa la fase organica, si concentra sotto vuoto, e il residuo è cristallizzato da IPA. Il solido umido (ca. 25 g) è ripreso in DCM (160 ml) e la soluzione risultante è trattata con carbone CPL (1 g) e filtrata su dicalite. Il filtrato viene concentrato

e si cristallizza il residuo da n-eptano/etile acetato. Il prodotto viene seccato sotto vuoto a 55°C per 20 ore. Si ottengono 20 g di Enzalutamide.

Esempio 2

Sintesi di Enzalutamide in assenza di BSA

Una miscela di acido 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoil-fenilammino)-2-metil-propionico (14 g) e 4-isotiocianato-2-trifluorometil-benzonitrile (20 g) in DMSO (15 ml) e isopropil acetato (30 ml) viene scaldata a 70÷75 °C per 24 ore. Si raffredda la miscela di reazione a 25°C e si aggiungono isopropil acetato, IPA ed acqua. Si rimuove l'insolubile per filtrazione e si separa la fase organica e si concentra sotto vuoto. Per l'isolamento di Enzalutamide è necessario effettuare una purificazione cromatografica (gel di silice, eluente: n-eptano / etile acetato). Dall'eluato dopo concentrazione sotto vuoto, filtrazione ed essiccamento si ottengono 7 g di Enzalutamide.

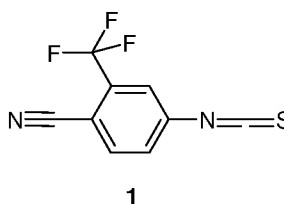
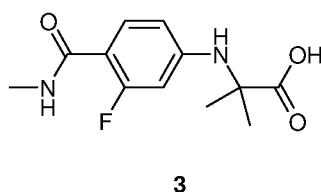
Esempio 3

Sintesi di Enzalutamide in presenza di ammina terziaria

Una soluzione di acido 2-(3-fluoro-4-metilcarbamoil-fenilammino)-2-metil-propionico (14 g), TEA (8 ml) e 4-isotiocianato-2-trifluorometil-benzonitrile (20 g) in DMSO (15 ml) e isopropil acetato (30 ml) viene scaldata a 86÷90 °C per 24 ore. Si raffredda la miscela di reazione a 25°C e si aggiungono isopropil acetato, IPA ed acqua. Si rimuove l'insolubile per filtrazione e si separa la fase organica e si concentra sotto vuoto. Per l'isolamento di Enzalutamide è necessario effettuare una purificazione cromatografica (gel di silice, eluente: n-eptano / etile acetato). Dall'eluato dopo concentrazione sotto vuoto, filtrazione ed essiccamento si ottengono 3 g di Enzalutamide.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di 4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-1-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il}-2-fluoro-N-metilbenzammide (Enzalutamide) mediante condensazione di un composto di formula **3** con un composto di formula **1**



caratterizzato dal fatto che:

a. detta condensazione è realizzata dopo avere sottoposto **3** all'azione di un agente sililante; oppure

b. detta condensazione è effettuata in presenza di un agente sililante.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1 in cui nell'agente sililante è presente un gruppo silile scelto tra trimetilsilile, trietilsilile, tri-*n*-propilsilile, metildietilsilile, dimetiletilsilile, fenildimetilsilile, *ter*-butildimetilsilile, *ter*-butildifenilsilile, trifenilsilile.

3. Procedimento secondo le rivendicazione 2 in cui nell'agente sililante è presente un gruppo trimetilsilile.

4. Procedimento secondo la rivendicazione 3 in cui l'agente sililante è scelto tra clorotrimetilsilano, esametildisilazano, *N,O*-bis(trimetilsilil)acetammide, *N,O*-bis(trimetilsilil)carbammato, *N,N'*-bis(trimetilsilil)urea, 3-trimetilsilil-2-oxazolidinone, *N*-(trimetilsilil)acetammide, *N*-metil-*N*-trimetilsililacetammide, *N*-trimetilsililimidazolo, 1-metossi-2-metil-1-trimetilsilossipropene,

(isopropenilossi)trimetilsilano, *N,O*-bis(trimetilsilil) sulfammato, alliltrimetilsilano, o loro miscele.

5. Procedimento secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti in cui il rapporto molare tra **3** e **1** è compreso tra 1:1 e 1:4, preferibilmente tra 1:1,1 e 1:2,5.

6. Procedimento secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti in cui, con riferimento alla funzione carbossilica di **3**, gli equivalenti molari dell'agente sililante sono compresi tra 1 e 4.

Milano, 28 maggio 2015