

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 458**

51 Int. Cl.:

C07D 233/86

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2015 PCT/CZ2015/000032**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2015 WO15154730**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2015 E 15720253 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3129356**

54 Título: **Un procedimiento para producir enzalutamida**

30 Prioridad:

07.04.2014 CZ 20140232

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

17.02.2021

73 Titular/es:

**ZENTIVA K.S. (100.0%)
u Kabelovny 130
102 37 Praha 10, CZ**

72 Inventor/es:

**STACH, JAN;
KLECAN, ONDREJ;
LEHNERT, PETR y
RYMES, JAN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 806 458 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

Un procedimiento para producir enzalutamida

5 **Campo técnico**

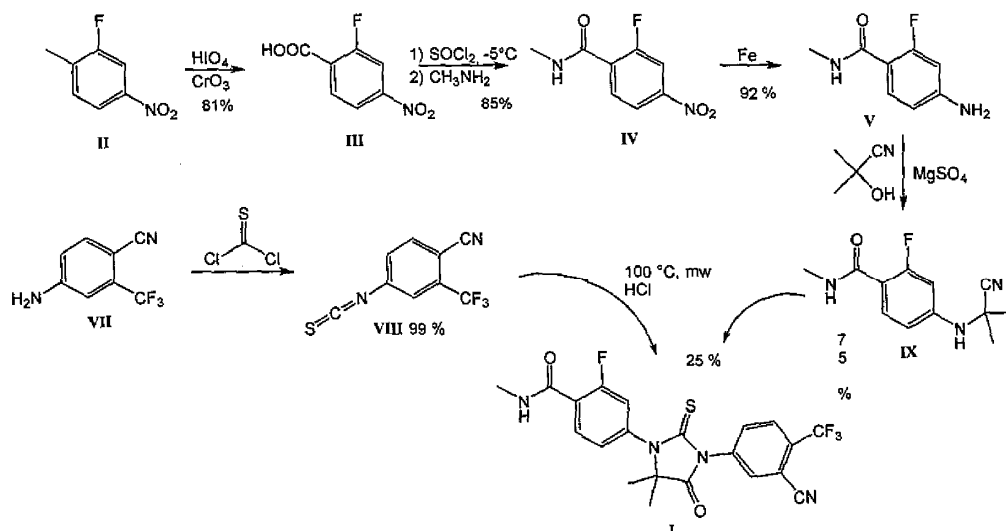
La invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir el fármaco enzalutamida (I),



que se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata. La enzalutamida (anteriormente conocida como MDV3100) es un medicamento completamente nuevo que actúa como un inhibidor de la señalización de los receptores de andrógenos (RA) - a diferencia de los otros antiandrógenos disponibles actualmente, evita la translocación de RA al núcleo celular, su unión al ADN y la captación de otros activadores de transcripción; también se caracteriza por una mayor afinidad por los RA. En estudios preclínicos también se ha demostrado su capacidad para inducir la reducción del tumor.

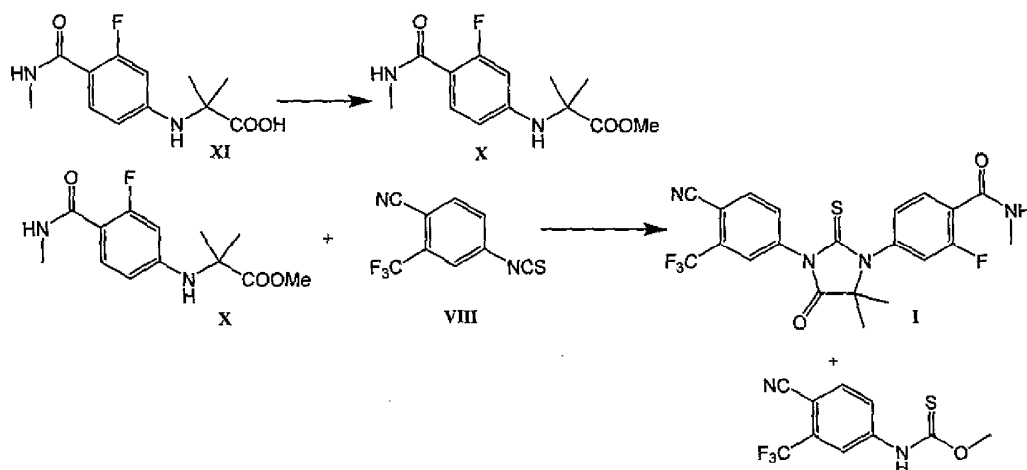
Técnica anterior

La síntesis de enzalutamida (Esquema 1) se describió por primera vez en la solicitud de patente básica de 2006 (WO2006/124118). El paso clave es la ciclación final del isotiocianato **VIII** y el nitrilo **IX**, que, sin embargo, proporciona un rendimiento muy bajo.



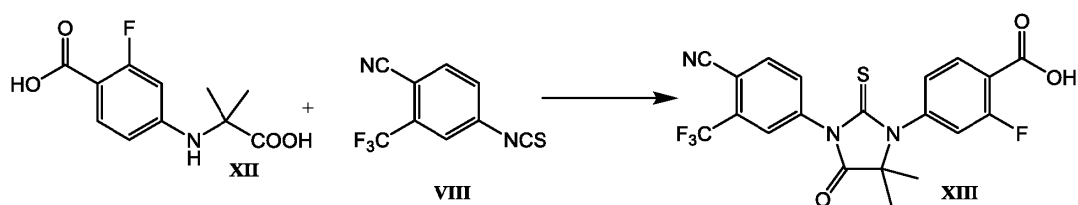
Esquema 1.

Un nuevo procedimiento de la empresa Medivation Prostate Therapeutics, Inc. (documento WO2011/106570) mejora la ciclación final utilizando el éster metílico **X** para la ciclación, que se prepara a partir del ácido inicial **XI** (Esquema 2).



Esquema 2.

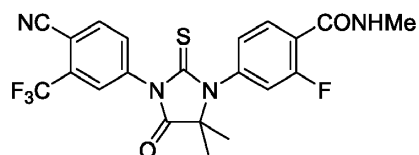
La solicitud de patente menciona que las bases residuales (p. ej., iones inorgánicos) tienen un impacto negativo sobre la reacción de ciclación y conducen a una serie de reacciones secundarias. La reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada mediante calentamiento en una mezcla de DMSO y acetato de isopropilo. Sin embargo, la aplicación no especifica en particular qué reacciones secundarias ocurren durante la ciclación. Este método mejorado proporciona un buen rendimiento en el último paso; sin embargo, requiere un exceso de 100% en peso del isotiocianato de fórmula VIII, que reacciona con el metanol liberado durante la reacción de ciclación. En una reproducción exacta repetida del procedimiento mencionado anteriormente de esta solicitud, la enzolutamida siempre se aisló con una impureza de 1% en peso del respectivo tiocarbamato de metilo (Esquema 2). Por lo tanto, desde el punto de vista económico e industrial, este método no es del todo eficiente. El método mencionado anteriormente implica la transformación del ácido de fórmula XI en el éster de fórmula X con yoduro de metilo, que es tóxico (agente alquilante fuerte), lo que complica la producción industrial. Apparently, los autores también consideraron la posibilidad de llevar a cabo la ciclación directamente con el ácido de fórmula XI. Sin embargo, esta reacción solo condujo a un rendimiento insignificante de 2% en peso. El intermedio que se utilizó para esta reacción fue el diácido de fórmula XII. El esquema de esta reacción se muestra a continuación (Esquema 3). Sin embargo, dado que la reacción se llevó a cabo en etanol, de hecho, aparentemente el etanol reaccionó primero con el isotiocianato de fórmula VIII y solo el tiocarbamato producido posteriormente reaccionó con el diácido de fórmula XII proporcionando el producto de fórmula XIII con un escaso rendimiento.



Esquema 3.

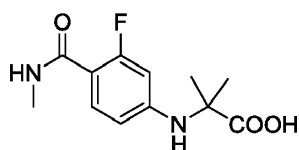
Descripción de la invención

La invención proporciona un nuevo procedimiento para producir enzolutamida de fórmula I,



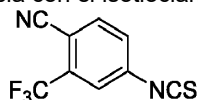
(I)

a partir del intermedio de fórmula XI,



(XI)

que se cicla con el isotiocianato de fórmula VIII

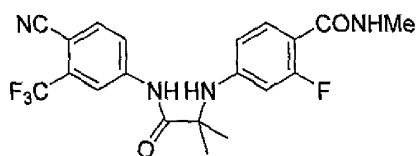


(VIII)

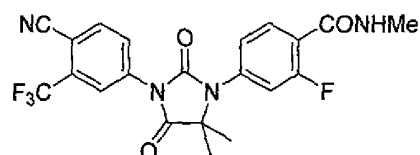
en presencia de una base, un alcohol de fórmula general R-OH como aditivo, en un disolvente adecuado, en donde R es un arilo opcionalmente sustituido que tiene de 6 a 16 átomos de carbono.

La esencia de la invención es el sorprendente efecto del alcohol R-OH añadido que evita las reacciones secundarias. Además, el procedimiento es un paso más corto que el descrito en la solicitud de patente WO2011/106570. El rendimiento del procedimiento de los autores de la presente invención - un paso más corto - es de aproximadamente 75%. Otra ventaja indiscutible del método de los autores de la presente invención es el hecho de que no hay necesidad de utilizar el yoduro de metilo tóxico y que el consumo del isotiocianato de fórmula VIII es más bajo.

Los estudios iniciales sobre el desarrollo de la etapa de ciclación mostraron que, bajo una gran cantidad de condiciones utilizadas, se produjeron las dos impurezas más importantes de fórmulas XIV y XV. La impureza de fórmula XV - enzalutamida "oxo": es muy similar a la enzalutamida y también tiene casi las mismas características físico-químicas, lo que hace que esta impureza sea difícil de eliminar de sus mezclas con enzalutamida con el uso de métodos industriales comunes, p. ej. cristalización.



(XIV)



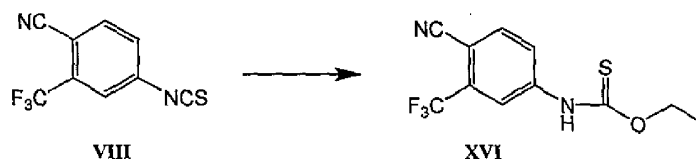
(XV)

La cantidad de impureza de fórmula XV comúnmente varió en el intervalo de 1 a 20% en peso en la mezcla de reacción bruta dependiendo de llevar a cabo la reacción **sin adición de alcohol**. Con respecto al límite para las impurezas conocidas, que es de 0,15% en peso para un ingrediente farmacéutico activo, una sustancia preparada de esta manera no se puede utilizar para la preparación de la forma final del fármaco. Asimismo, la base que se mencionó en la solicitud de patente WO2011/106570 como una de las fuentes de reacciones secundarias siempre es necesaria para la reacción de ciclación.

Sin embargo, en uno de los experimentos realizados en cloroformo se encontró sorprendentemente solo 0,2% en peso de esta impureza. Un examen más detallado mostró que la causa del resultado esperanzador fue el etanol residual, que se utiliza comúnmente en el cloroformo como estabilizador.

Otro experimento comparativo realizado en trifluorotolueno (TFT) mostró que, si bien la ciclación en TFT sola condujo a la formación de 1,3% en peso de enzalutamida "oxo" en la mezcla de reacción, la ciclación en TFT con la adición de 1% en peso de etanol solo condujo a la producción de 0,3% en peso de enzalutamida "oxo".

Una mayor optimización llevó al hallazgo de que para reducir la cantidad de enzalutamida "oxo" producida al límite de 0,2% en peso, se necesitaban varios equivalentes de etanol, lo que sin embargo causó otras complicaciones durante el procesamiento ya que el etanol reacciona con el isotiocianato de fórmula VIII, produciendo el tiocarbamato de fórmula XVI (Esquema 4).



Esquema 4.

La investigación adicional reveló sorprendentemente que el alcohol más adecuado era un fenol aromático, lo que reduce adicionalmente la formación de enzalutamida "oxo" (hasta el límite de 0,1% en peso). Además, el fenol no reacciona con el isotiocianato de fórmula **VIII** para producir el carbamato y, por lo tanto, no es necesario tener un alto exceso de la sustancia de la fórmula **VIII** para la ciclación. La investigación adicional del procedimiento de ciclación

mostró que se podrían lograr los mejores resultados con el uso de etil diisopropilamina (EDIPA) como base. Esta combinación (fenol + EDIPA) aparentemente tiene un efecto sinérgico ya que la base en sí misma no tiene ningún impacto en la reducción de la producción de enzalutamida "oxo".

Los resultados del examen se resumen en la tabla I a continuación.

Tabla I

Exp.	Disolvente	Alcohol	Base	% en peso imp. Oxo
ENZ-123A	TFT	MeOH	TEA	1,87
ENZ-123B	TFT	t-BuOH	TEA	1,44
ENZ-123C	TFT	Alcohol bencílico	TEA	1,38
ENZ-123D	TFT	Fenol	TEA	0,86
ENZ-123E	Tolueno	MeOH	TEA	1,67
ENZ-123F	Tolueno	t-BuOH	TEA	1,27
ENZ-123G	Tolueno	Alcohol de bencilo	TEA	1,16
ENZ-123H	Tolueno	Fenol	TEA	0,69
ENZ-127A	TFT	Fenol	TEA	0,29
ENZ-127B	TFT	Fenol	EDIPA	0,11
ENZ-127C	TFT	Fenol	Piridina	4,02
ENZ-127D	TFT	Fenol	2,6-Lutidina	0,91
ENZ-130B	TFT	BHT	TEA	1,85

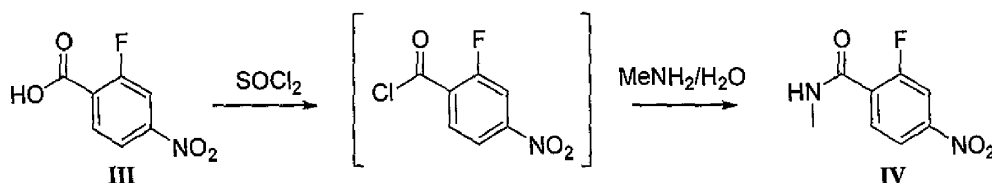
La ciclación de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo a temperaturas de 20°C a 140°C, en una realización preferida se utiliza una temperatura en el intervalo de 40°C a 60°C. Como base se utiliza una amina terciaria, en una realización preferida trietilamina o EDIPA. Los disolventes adecuados para la ciclación comprenden principalmente tolueno, α,α,α -trifluorotolueno (TFT), tetrahydrofurano, en una realización preferida se utiliza TFT. La cantidad de alcohol ROH en la reacción es de 0,1 a 100 equivalentes molares relacionados con la sustancia de partida de fórmula **XI**. Puesto que el alcohol añadido que es necesario para reducir el contenido de enzalutamida "oxo" se utiliza un alcohol de la fórmula general ROH, en donde R es un arilo opcionalmente sustituido que tiene de 6 a 16 átomos de carbono. En una realización preferida se utiliza fenol, u *orto*, *meta* o *para*-cresol. En una realización preferida, este alcohol se utiliza en una cantidad de 0,1 a 20 equivalentes molares del alcohol relacionado con la sustancia de partida de fórmula **XI**. En otra realización, también se puede utilizar directamente como disolvente un alcohol aromático. En tal caso, en una realización preferida se utiliza como disolvente fenol, *orto*, *meta* o *para*-cresol. La enzalutamida obtenida de esta manera se puede recrystalizar a partir de disolventes adecuados, siendo especialmente adecuados el metanol o el isopropanol.

La invención se explica de manera más detallada en los ejemplos de más abajo. Estos ejemplos ilustran la mejora del procedimiento de acuerdo con la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

2-Fluoro-4-nitro-N-metilbenzamida de fórmula IV.



2000 ml de acetato de isopropilo, se añadieron 10 ml de DMF a 250 g (1,35 moles) de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico de fórmula III en un reactor de 5000 ml, la mezcla se calentó hasta 60°C y el recipiente se enjuagó completamente con nitrógeno. A continuación, se añadieron gota a gota 193 g (1,62 moles) de cloruro de tionilo en 50 minutos y la mezcla se agitó adicionalmente a 60°C durante la noche. Al día siguiente, la mezcla se enfrió a

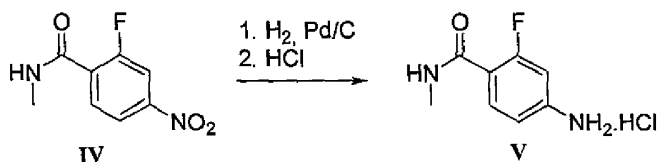
-10°C, la turbidez se separó mediante filtración a través de un filtro plegado y la solución transparente obtenida de cloruro de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico se transfirió a una botella y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno inerte.

Se cargaron en un recipiente de reacción 500 ml de acetato de isopropilo, 524 g de metilamina acuosa al 40% y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico a esta mezcla en el plazo de 4 horas y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora más. El producto sólido separado se filtró en un embudo Büchner, se lavó con una cantidad considerable de agua y se secó al aire.

Se obtuvieron 241 g (90% en peso) del producto de fórmula IV en forma de cristales de color amarillo, punto de fusión de 161 a 164°C. Pureza mediante HPLC: 99,83%. RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm): 3,10 (dd, 3H), 6,8 (b, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,33 (m, 1H).

Ejemplo 2

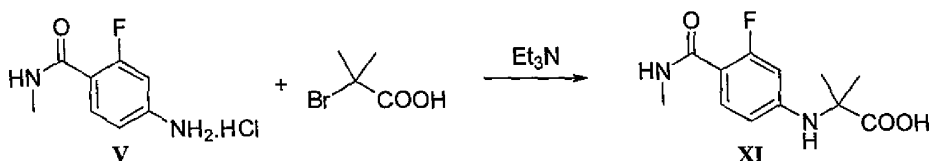
Hidrocloreto de 4-amino-2-fluoro-N-metilbenzamida de fórmula V.



Se cargaron 40,0 g (0,202 moles) de 2-fluoro-4-nitro-N-metilbenzamida de fórmula IV en un autoclave de 1500 ml y se añadieron 500 ml adicionales de metanol y 0,50 g de paladio al 10% (en peso) sobre carbón activo. La mezcla se hidrogenó a la presión de 600 kPa y temperatura de 50°C durante 1 h, a continuación, el catalizador se retiró mediante filtración a través de una capa de kieselguhr y el disolvente se evaporó hasta que se secó. El producto de evaporación (35,6 g) se disolvió en 180 ml de etanol caliente y se añadieron 21 g de ácido clorhídrico concentrado (35%) (0,202 mmoles). Después de sembrar y enfriar, el producto sólido separado se aspiró y se lavó con etanol. Se obtuvieron 29,3 g (71% en peso) del producto de fórmula V en forma de cristales de color blanco, punto de fusión de 222 a 228°C (descomp.). Pureza mediante HPLC: 99,89%. RMN ¹H (DMSO): δ (ppm): 2,75 (d, 3H), 6,80 (m, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,96 (b, 1H), 8,50 (b, 3H).

Ejemplo 3

Ácido 2-[3-fluoro-4-(metilcarbamoil)fenilamino]-2-metilpropanoico de fórmula XI.



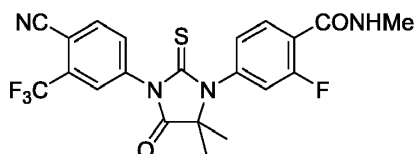
Se cargaron 50,0 g (0,244 moles) de hidrocloreto de 4-amino-2-fluoro-N-metilbenzamida de fórmula V en un recipiente de 500 ml equipado con un agitador de tipo ancla, se añadieron 50 ml de dimetilacetamida y la mezcla se calentó hasta 70°C. A continuación, se añadieron 68,0 g (0,672 moles) de trietilamina y la mezcla se agitó durante 60 minutos. Después de eso, la temperatura se incrementó a 100°C y se añadió gota a gota a la mezcla una solución precalentada de 54,3 g (0,325 moles) de ácido 2-bromo-2-metilpropiónico en 25 ml de dimetilacetamida durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 100°C durante otras 1,5 horas, a continuación, se enfrió a 40°C y se añadieron 125 ml de agua y una solución de 40 g de ácido cítrico en 100 ml de agua. La mezcla se sembró con el producto, se enfrió a 20°C y se agitó durante la noche. El producto separado se aspiró en un embudo Büchner, se lavó con una cantidad considerable de agua y se secó en un secador de vacío durante la noche. Se obtuvieron 33,2 g (53% en peso) del producto de fórmula XI en forma de cristales de color rosado, punto de fusión de 205 a 210°C. Pureza mediante HPLC: 97,46%. RMN ¹H (DMSO): δ (ppm): 1,45 (s, 6H), 2,73 (d, 3H), 6,16 (dd, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,70 (b, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 12,7 (b, 1H).

Ejemplo 4

Enzalutamida de fórmula I

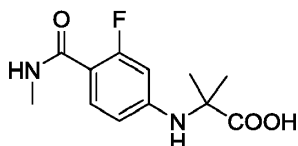
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir enzalutamida de fórmula I



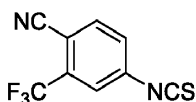
(I)

caracterizado porque el intermedio de fórmula XI



(XI)

reacciona con el intermedio de fórmula VIII



(VIII)

en un disolvente adecuado, en presencia de una base y un alcohol aromático de fórmula R-OH, en donde R es un arilo opcionalmente sustituido que tiene de 6 a 16 átomos de carbono.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el alcohol aromático se selecciona entre fenol, *orto*, *meta* o *para*-cresol.

3. El procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la base utilizada es una amina terciaria.

4. El procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20°C a 140°C.

5. El procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el disolvente adecuado se selecciona entre tolueno, α,α,α -trifluorotolueno y tetrahidrofurano.

6. El procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho disolvente adecuado y al mismo tiempo dicho alcohol de fórmula ROH, en donde R es como se define en la reivindicación 1, se selecciona entre fenol, *orto*, *meta* o *para*-cresol.

7. El procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la cantidad de alcohol ROH en la reacción es de 0,1 a 100 equivalentes molares relacionados con la sustancia de partida de fórmula XI.

8. El procedimiento según las reivindicaciones 1 o 7, **caracterizado porque** el alcohol ROH se utiliza en una cantidad de 0,1 a 20 equivalentes molares del alcohol relacionado con la sustancia de partida de fórmula XI.

9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la enzalutamida se cristaliza adicionalmente en metanol o isopropanol.