



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 501**

51 Int. Cl.:
C07D 413/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08715422 .5**

96 Fecha de presentación : **25.02.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2125798**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de zolmitriptan.**

30 Prioridad: **26.02.2007 CZ 20070159**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.04.2011

73 Titular/es: **ZENTIVA, K.S.**
u Kabelovny 130
102 37 Praha 10, CZ

72 Inventor/es: **Voslar, Michal;**
Zatopkova, Monika;
Ridvan, Ludek y
Pekarek, Tomas

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 356 501 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).

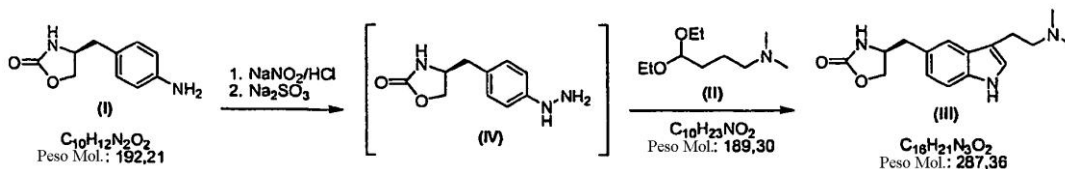
DESCRIPCIÓN

Sector técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de (S)-4-[[3-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-5-il]metil]-2-oxazolidinona (zolmitriptán), que pertenece al grupo de los triptanos utilizados para el tratamiento de la migraña.

Técnica anterior

La síntesis de zolmitriptán consiste en tres reacciones generalmente conocidas (WO97/06162): diazotación de (S)-4-(4-aminobencil)-1,3-oxazolidin-2-ona de fórmula I con un nitrito en un ambiente de ácido clorhídrico diluido, reducción posterior de la sal de diazonio resultante a clorhidrato de (S)-4-(4-hidracinobencil)-1,3-oxazolidin-2-ona de fórmula IV y finalmente su condensación con 4,4-dietoxi-N,N-dimetilbutilamina de fórmula II, que, en un ambiente ácido, según Fischer, proporciona un esqueleto de indol -en este caso zolmitriptán de fórmula III- en un mecanismo análogo a la transposición de bencidina. Toda la síntesis se lleva a cabo en un ambiente acuoso y no requiere el aislamiento de intermediarios.



Como reactivo de reducción en la etapa de reducción de la síntesis se utiliza cloruro de estaño o un sulfito alcalino, por ejemplo Na_2SO_3 (WO97/06162). Sin embargo, el uso de cloruro de estaño causa problemas con la purificación del producto y aguas residuales de sales de estaño ambientalmente indeseables y es por ello que no es adecuado a escala de producción. Por otra parte, el Na_2SO_3 es relativamente poco soluble, lo que resulta en la necesidad de una dilución más fuerte de la mezcla de reducción o en un sistema de reacción heterogéneo (suspensión). Las reacciones heterogéneas pueden provocar problemas con la agitación, especialmente en una escala mayor, mientras que la dilución de la mezcla de reacción requiere un aumento sustancial del tiempo de reacción. La segunda etapa de la reducción que se lleva a cabo en un ambiente ácido a 60°C en esta solución homogénea diluida, requiere generalmente de hasta 18 horas (WO 97/06162), que, además de los costes de la energía y del personal, también aumenta la carga de calor indeseable del producto intermedio y reduce el rendimiento de la síntesis.

Generalmente, el producto sin purificar se recupera de la mezcla de reacción después de su alcalinización (NaOH /agua) mediante la extracción repetida con un disolvente orgánico, generalmente acetato de etilo (WO 97/06162). Después de la concentración de los extractos hasta una fracción del volumen inicial se obtiene zolmitriptán cristalino no purificado en forma de solvato con acetato de etilo, que se purifica mediante la recristalización a partir de la mezcla de etanol-acetato de etilo y posteriormente se elimina el solvato mediante agitación en acetona acuosa. Finalmente, el producto -base de zolmitriptán- se elimina mediante filtración y se lava con acetato de etilo.

Sin embargo, con respecto a la relativamente baja solubilidad del zolmitriptán en acetato de etilo, el procedimiento de aislamiento por extracción mencionado anteriormente requiere considerables volúmenes del agente de extracción (aproximadamente 25 veces el del producto final) y su evaporación posterior. Sin mencionar las demandas de energía y tiempo de dicho procedimiento, durante la concentración a una escala mayor el producto está también sometido a una carga de calor considerable que, con respecto al aumento de la temperatura y al carácter del disolvente, incluso se multiplica por la reactividad mutua del producto (amina básica) con el disolvente (éster) y también por la hidrólisis del producto y del disolvente provocada por el ambiente acuoso alcalino durante las extracciones.

Por esta razón, han sido buscados las condiciones en las que se podrían eliminar o minimizar los aspectos negativos mencionados anteriormente de los procedimientos de síntesis zolmitriptán conocidos hasta ahora.

Características de la invención

La presente invención consiste en un procedimiento mejorado de preparación de (S)-4-[[3-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-5-il]metil]-2-oxazolidinona (zolmitriptán), que se basa, por un lado, en la optimización de las condiciones de reacción en la etapa de reducción cuando se reduce una sal, por ejemplo cloruro, de (S)-4-(4-bencildiazonio)-1,3-oxazolidin-2-ona en una solución acuosa a (S)-4-(4-hidracinobencil)-1,3-oxazolidin-2-ona mediante el efecto de un disulfito de metal alcalino, y, por otra parte, en un procedimiento nuevo de aislamiento del producto final (zolmitriptán de fórmula III), que consiste en el aislamiento del solvato de tolueno de zolmitriptán impuro como un producto intermedio, su purificación y desolvatación.

También se describe la preparación del solvato de zolmitriptán con tolueno, que puede utilizarse preferentemente para el aislamiento de zolmitriptán impuro a partir de la mezcla de reacción y su purificación posterior.

Descripción de la invención

5 Se ha encontrado de forma experimental que un disulfito de metal alcalino, el más preferente $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, es un agente de reducción adecuado para la reducción de la sal de diazonio a (S)-4-(4-hidracinobencil)-1,3-oxazolidin-2-ona ya que es sustancialmente más soluble en agua y al mismo tiempo más barato que el Na_2SO_3 . Es adecuado al mismo tiempo ajustar el pH de la solución del agente de reducción con una cantidad menor de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, NaOH) - $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ del $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ utilizado en base molar. La cantidad de agua requerida para la formación de una solución homogénea estable a temperaturas alrededor de 0°C es sólo de 2,5 – 3 veces del $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ utilizado y el tiempo requerido para la etapa ácida de la reacción a 60°C y $\text{pH} \approx 0$ (HCl) es solamente de 5 - 6 horas, es decir, solo un tercio del tiempo requerido con una dilución normal mayor. Además, la composición de las muestras tomadas de la mezcla durante la reacción medida mediante HPLC y LC-MS muestran que con el uso de un disulfito el mecanismo de reacción de la reducción es diferente del esperado en el caso de la reducción con un sulfito.

15 Antes de la síntesis final de Fischer, la mezcla de reacción se diluye en agua (aproximadamente la mitad del volumen con respecto a la mezcla de reacción), se añade 4,4-dietoxi-N,N-dimetilbutilamina de fórmula II y la mezcla se mantiene en reflujo a $\text{pH} = 0,6 - 1$ y temperatura de aproximadamente 98°C durante 2,5 horas. Esto significa que toda la secuencia de la reacción se puede llevar a cabo en un funcionamiento de tres turnos en un mismo día.

20 También se describe un procedimiento totalmente nuevo de aislamiento de zolmitriptán en forma de solvato de tolueno. Está basado en la observación que de la mezcla de la reacción acuosa después de la reacción de Fischer, a la cual se añade una pequeña cantidad de tolueno y se emulsiona, el zolmitriptán sólido cristaliza durante la alcalinización lenta con una solución acuosa de un carbonato de metal alcalino o de un hidróxido, por ejemplo NaOH o K_2CO_3 . El producto cristalino impuro obtenido de este modo contiene de 9 - 14% en peso de tolueno según la cromatografía de gases. Este resultado está de acuerdo con el registro obtenido mediante el análisis termogravimétrico (figura 1), que muestra una pérdida rápida de aproximadamente el 10% de la masa alrededor de 111°C correspondiente al punto de ebullición del tolueno a presión normal. El contenido de tolueno establecido de esta manera corresponde a la representación molar probable de tolueno en la red cristalina de 1:2 (13,8% en peso).

25 La nueva forma cristalina de zolmitriptán con tolueno incorporado en su red cristalina está claramente caracterizada por fuertes bandas de Raman en 1354 y 1443 cm^{-1} junto con bandas de tolueno características (a 786 y 1014 cm^{-1}) en el espectro de Raman del solvato (figura 2). Para mayor claridad, el espectro de Raman del solvato de zolmitriptán impuro (línea discontinua en negro) se compara aquí con el espectro del zolmitriptán puro (línea continua negra) y tolueno libre (línea continua gris).

30 El solvato de tolueno de zolmitriptán impuro se puede purificar mediante recristalización de disolventes comunes, por ejemplo alcoholes, acetona, acetato de etilo y similares, o sus mezclas o mezclas con tolueno. La recristalización de disolventes que no contienen tolueno también se puede utilizar para la desolvatación del producto. La desolvatación también se puede conseguir con el uso del secado a largo plazo a presión reducida a temperaturas de 60 a 100°C .

35 La desolvatación y al mismo tiempo la purificación nuevamente del producto impuro se puede lograr de forma ventajosa mediante la disolución de solvato de zolmitriptán en una solución acuosa diluida de un ácido, por ejemplo HCl, y la posterior separación de la fase orgánica inmisible (tolueno). A continuación, la solución acuosa restante de la sal de zolmitriptán es convertida a la base libre mediante la adición gradual de un carbonato o un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, K_2CO_3 o NaOH, etc., en estado sólido o en solución. A continuación, la base insoluble en agua se filtra y se lava con alcohol acuoso y agua.

40 La base de zolmitriptán libre (forma A) se puede purificar mediante recristalización de una mezcla de etanol-agua. El producto resultante blanco o casi blanco (HPLC $\sim 100,0\%$) corresponde, según análisis de rayos X, a la forma A, la misma que se puede preparar mediante el procedimiento según la solicitud de patente internacional número WO 97/06162.

45 Entre las ventajas del procedimiento de aislamiento y purificación mencionado anteriormente se incluyen la velocidad, el precio bajo de los materiales de entrada, un alto rendimiento y calidad del producto obtenido y principalmente impactos mínimos en el entorno ya que excepto pequeños volúmenes de tolueno y etanol no se utilizan disolventes orgánicos en todo el procedimiento. El procedimiento de aislamiento de zolmitriptán impuro a partir de la mezcla de reacción hace posible que se eliminen totalmente todos los problemas mencionados anteriormente que a escala de producción acompañan al método de aislamiento utilizado hasta ahora basado en extracción con acetato de etilo.

Breve descripción de los dibujos

55 La figura 1 muestra un registro del análisis termogravimétrico (TGA) del solvato de tolueno de zolmitriptán impuro preparado según el ejemplo 4 - dependencia de la temperatura de la pérdida de peso de la muestra

en % que muestra la pérdida máxima aproximadamente a 111 °C (línea continua) y la primera derivación correspondiente (discontinua).

La figura 2 muestra el espectro de Raman del solvato de tolueno de zolmitriptán preparado según el ejemplo 4 (línea discontinua negra) comparado al espectro de zolmitriptán puro no solvatado (línea continua negra) y tolueno libre (línea continua gris)

Ejemplos

Ejemplo 1 – Diazotación de (S)-4-(4-aminobencil)-1,3-oxazolidin-2-ona de fórmula (I)

Se añadieron 2,4 litros de HCl concentrado a 7,0 litros de agua en una duplicadora. En dicho HCl diluido se agitaron 1,75 kg de (S)-4-(4-aminobencil)-1,3-oxazolidin-2-ona de fórmula (I) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C bajo agitación. Durante el enfriamiento se preparó una solución acuosa de NaNO₂ (0,64 kg NaNO₂ / 1,4 litros de agua) para la diazotación. A la temperatura de aproximadamente 0 °C se añadió lentamente una solución NaNO₂/H₂O a la solución de la sustancia de partida (I) con agitación intensa y enfriamiento. Después de añadir de todo el nitrito la mezcla se continuó agitando aproximadamente a 0 °C durante aproximadamente 30 minutos.

Ejemplo 2 - Reducción de la sal de diazonio

Se pesaron 0,28 kg de NaOH y se disolvieron en 7,0 litros de agua y se añadieron 2,66 kg de disulfuro de sodio con agitación. Después de la disolución, la mezcla se enfrió aproximadamente a 2 °C. Se añade lentamente la solución de la sal de diazonio a la solución del disulfuro enfriada bajo agitación intensa a una temperatura de 2 - 5 °C. A continuación, la mezcla se agita aproximadamente a 5 °C durante 30 minutos adicionales. Además, se calienta hasta aproximadamente 25 °C y se agita a esta temperatura durante 45 minutos. A continuación, se calienta en un condensador de reflujo aproximadamente a 60 °C mientras se agita. Después de calentar, se añaden 900 ml de HCl concentrado a la mezcla de reacción y la mezcla se agita en el condensador de reflujo durante otras 5 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con 14 litros de agua.

Ejemplo 3 - Reacción de indol de Fischer

La mezcla de reacción diluida se calentó hasta aproximadamente 90 °C. Se pesaron 1,75 kg de 4,4-dietoxi-N,N-dimetilbutilamina de fórmula II. El acetal pesado (II) se añade a la mezcla de reacción, que a continuación se lleva hasta reflujo moderado (a aproximadamente 98 °C) y se agita en el condensador de reflujo y se deja reaccionar durante aproximadamente 2,5 horas. Después de 2,5 horas desde el inicio del reflujo, se apaga el calentamiento de la mezcla y la mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura de laboratorio.

Ejemplo 4 - Aislamiento del solvato de tolueno de ZOLMITRIPTÁN impuro

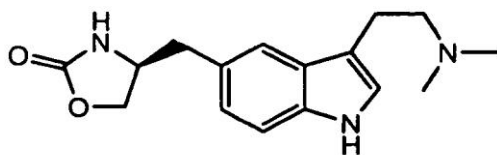
La mezcla enfriada se neutraliza a la temperatura de laboratorio y se agita con una solución acuosa de NaOH al 20% aproximadamente. Se añaden aproximadamente 4 litros de tolueno y la mezcla se agita para hacer una emulsión. A continuación, se añade lentamente una solución acuosa de NaOH con agitación hasta que se alcanza un pH de aproximadamente 9,5. Después de aproximadamente 30 minutos de agitación, el producto sólido se filtra y se lava con agua. Se seca a temperaturas de aproximadamente 30 °C hasta un peso constante (aproximadamente 10 horas).

Ejemplo 5 - Desolvatación y purificación del solvato de tolueno de ZOLMITRIPTÁN mediante la conversión en una sal

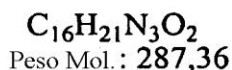
El solvato de tolueno de zolmitriptán se disuelve en 12 litros de solución acuosa de HCl al 2% siendo agitado a la temperatura del laboratorio. Después de la disolución de la fase sólida, se deja que se separe la mezcla durante aproximadamente 15 minutos - el tolueno crea la capa superior. La solución acuosa inferior de la sal del producto se separa y se mezcla con aproximadamente 2,5 litros de etanol. A continuación, la mezcla se agita y se añade un total de 1,0 kg de carbonato potásico a la temperatura de aproximadamente cerca de 25 °C en varias dosis aproximadamente iguales. Aproximadamente 30 minutos después de la última adición, la suspensión del producto se enfría hasta aproximadamente 15 °C con agitación y, después de 1 hora aproximadamente de agitación, la base se filtra. La torta de la filtración se lava con aproximadamente 2 litros de agua purificada y se deja secar a la presión normal inferior a la temperatura de aproximadamente 45 °C hasta el peso constante.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de (S)-4-[(3-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-5-il)metil]-2-oxazolidinone (zolmitriptán) de fórmula III

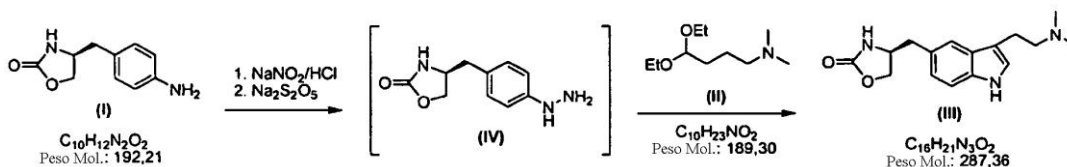


(III)



5

según el siguiente esquema



10

caracterizado porque la reducción de la sal de diazonio a (S)-4-(4-hidracinobencil)-1,3-oxazolidin-2-ona de fórmula IV se lleva a cabo mediante el efecto de un disulfito de metal alcalino, preferentemente disulfito de sodio.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto de fórmula III se aísla primero en forma de solvato de tolueno, que se transforma posteriormente en la forma no solvatada.

15

3. Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado porque después de que se completa la reacción, se añaden a la mezcla de reacción tolueno y una base del grupo de carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo NaOH o K_2CO_3 , o sus soluciones acuosas.

4. Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado porque el solvato de tolueno se transforma a la sustancia no solvatada mediante secado a una temperatura de 60 a 100 °C.

20

5. Procedimiento, según la reivindicación 2, que comprende además la desolvatación y purificación del solvato de tolueno de zolmitriptán para formar la base de zolmitriptán, caracterizado porque el solvato de tolueno se disuelve en un ácido diluido, por ejemplo HCl, la fase superior inmiscible del tolueno se separa de la mezcla y, a continuación, el zolmitriptán se libera de la solución acuosa ácida restante mediante la adición de una base del grupo de carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo NaOH o K_2CO_3 , o sus soluciones, por ejemplo soluciones acuosas o alcohólicas.

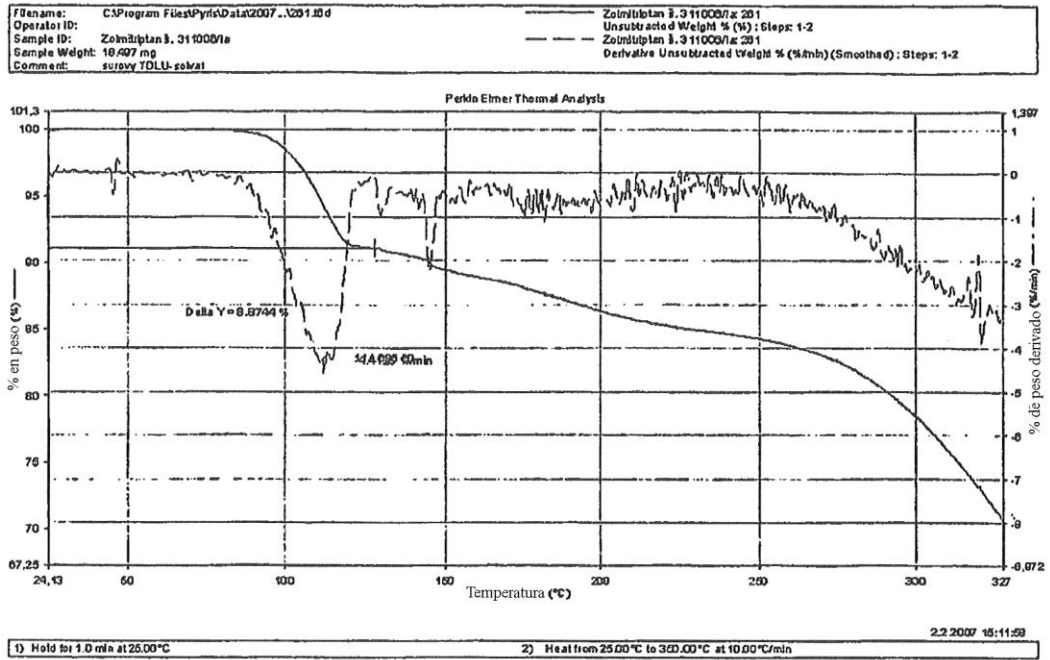


Figura 1

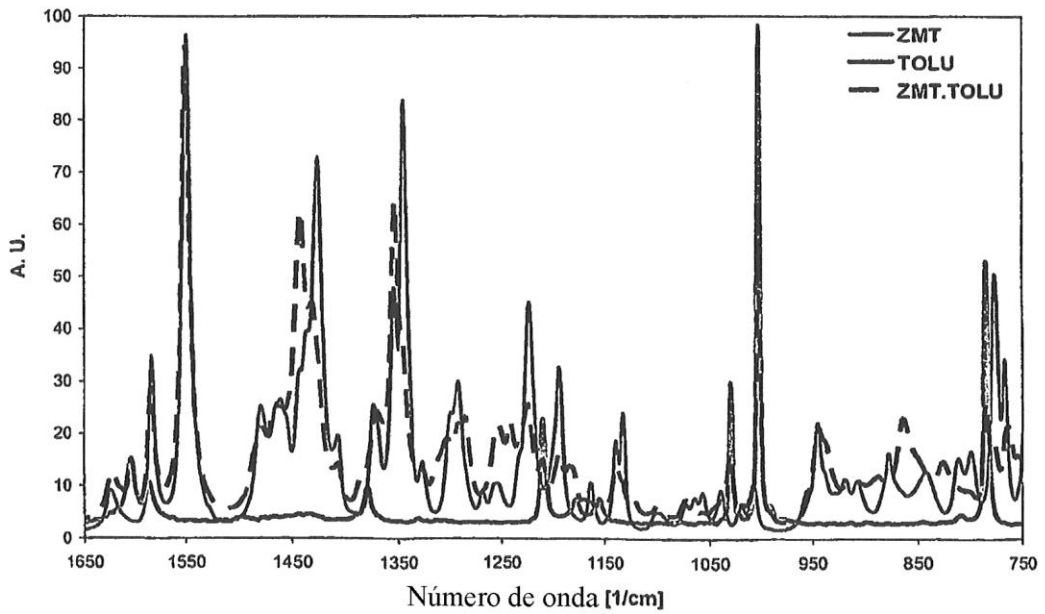


Figura 2