

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 085**

51 Int. Cl.:
C07C 43/21 (2006.01)
C07C 65/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06848698 .4**
96 Fecha de presentación: **16.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1902010**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2008**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de adapaleno y compuestos relacionados**

30 Prioridad:
17.06.2005 US 691259 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.04.2012

73 Titular/es:
MEDICHEM, S.A.
FRUCTUOS GELABERT, 6-8
08970 SANT JOAN DESPI, BARCELONA, ES

72 Inventor/es:
PUIG SERRANO, Jordi

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

ES 2 378 085 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

Procedimiento para la preparación de adapaleno y compuestos relacionados

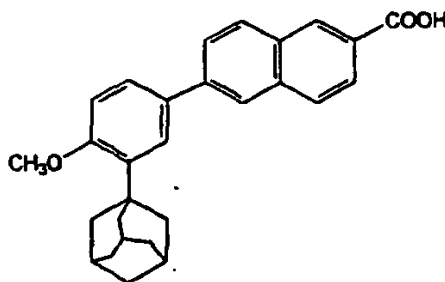
Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de un derivado de benzonaftaleno. Más particularmente, la invención proporciona un procedimiento mejorado para la fabricación de adapaleno de alta pureza.

2. Antecedentes relevantes

- 10 El nombre químico para el adapaleno es ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico, que se representa por el compuesto I (a continuación):



Compuesto I

El adapaleno ha sido aprobado por la FDA como una crema, un gel, una disolución y parches para el tratamiento tópico de acné vulgar y se comercializa con el nombre comercial de DIFFERIN®.

- 15 La patente estadounidense n.º 4.717.720 ("la patente '720") da a conocer derivados de benzonaftaleno, incluyendo adapaleno. La patente '720 describe un procedimiento para preparar adapaleno (es decir, según el ejemplo 9c seguido por el ejemplo 10) que implica dos etapas de reacción.

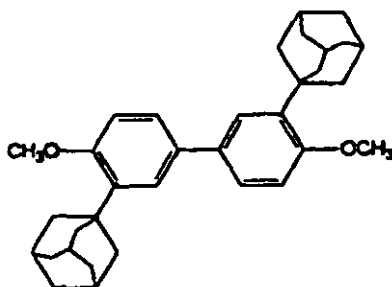
- 20 La primera etapa para preparar adapaleno según la patente '720 implica la preparación del éster metílico del ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico. Según el ejemplo 9c de la patente '720, 2-(1-adamantil)-4-bromoanisol (también conocido como 1-(5-bromo-2-metoxifenil)adamantano) se convierte en su derivado de organomagnesio y luego en su derivado de organozinc. A continuación se acopla el derivado de organozinc al 6-bromo-2-naftoato de metilo añadiendo una cantidad catalítica de complejo $\text{NiCl}_2/\text{DPPE}$ (también conocido como [bis(difenilfosfino)etano]dicloroníquel (II)). Tras la finalización de la reacción, se vierte la mezcla en agua, se extrae con diclorometano y entonces se seca. A continuación se aísla el producto mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de heptano (70%) y diclorometano (30%). Entonces se recristaliza el producto resultante en acetato de etilo (rendimiento: 78%).

- 25 La segunda etapa para preparar adapaleno según la patente '720 implica hidrolizar el producto de la etapa 1 (anterior). Según el ejemplo 10 de la patente '720, el éster obtenido en el ejemplo 9c puede tratarse con una disolución de sosa en metanol seguido por calentamiento a reflujo durante 48 horas. Entonces se evaporan los disolventes y se lleva el residuo resultante a agua y se acidifica con HCl concentrado para neutralizar la sal de sodio de adapaleno resultante. A continuación se filtra el sólido resultante y se seca a vacío sobre anhídrido fosfórico y entonces se recristaliza en una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de etilo para producir adapaleno (rendimiento: 81%).

- 30 El procedimiento de preparación de adapaleno según la patente '720 es tanto difícil como no rentable de realizar a escala industrial. Con respecto a la etapa 1, el uso de diclorometano es tanto tóxico como peligroso para el entorno. Adicionalmente, la purificación del producto intermedio mediante cromatografía en columna, seguido por recristalización, con el fin de obtener un producto cristalino de pureza aceptable es tanto cara como laboriosa. Además, el procedimiento de la etapa 1 se produce como un enlace C-C biarílico, y el acoplamiento catalítico es sensiblemente exotérmico. Con respecto a la etapa 2, la síntesis de adapaleno y/o su sal de sodio requiere un largo tiempo de reacción (es decir, 48 horas) a reflujo en metanol y requiere además una alta razón de disolvente (volumen) con respecto a producto (masa).

- 35 Adicionalmente, según la técnica anterior, la fabricación de adapaleno no es satisfactoria para su implementación industrial porque la presencia de altas cantidades de subproductos no deseados hace necesario usar procedimientos de purificación no económicos para aislar el producto según las especificaciones de calidad. Un subproducto no deseado significativo producido durante la reacción de Grignard de la etapa 1 en la síntesis de

adapaleno es 3,3'-diadamantil-4,4'-dimetoxibifenilo, que no se ha descrito previamente en la bibliografía y que se representa por el compuesto VI (a continuación):



Compuesto VI

5 El nivel del subproducto en una muestra de adapaleno, éster metílico de adapaleno y/o una sal de adapaleno puede determinarse usando técnicas analíticas convencionales conocidas por los expertos habituales en la técnica. Por ejemplo, el nivel puede determinarse mediante HPLC. En el presente documento se proporciona un método específico para determinar el nivel de esta impureza.

10 Puesto que la solubilidad del subproducto dimérico es muy baja en la mayoría de los disolventes, el diseño de un procedimiento industrial económico que produce adapaleno puro sin el uso de métodos cromatográficos caros requiere la selección de las condiciones y los disolventes apropiados para inhibir la formación del subproducto durante el procedimiento de fabricación.

15 Adicionalmente, se ha descrito que el adapaleno es blanco (véase, por ejemplo, Merck Index, 13^a ed., pág. 29). Se ha observado que el adapaleno tiene una tendencia a amarillear en determinadas condiciones sintéticas o debido a la calidad de los materiales de partida usados en su preparación. En este sentido, el color debe atribuirse a la presencia de algunas impurezas específicas que pueden o no ser detectables mediante métodos convencionales tales como HPLC.

Charpentier *et al.* J. Med. Chem. 1995, 38, 4993-5006, describe un procedimiento para la producción de adapaleno que incluye la etapa de hidrolizar éster metílico de adapaleno usando hidróxido de sodio en metanol.

20 Sumario de la invención

La invención proporciona en un aspecto el procedimiento según la reivindicación 1.

La invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de un derivado de benzonaftaleno. Más particularmente, la invención proporciona un procedimiento mejorado para la fabricación de adapaleno de alta pureza. También se proporciona sal de potasio de adapaleno sólido.

25 Se describe en el presente documento un método para evaluar la pureza del adapaleno por medio de una medición colorimétrica cuantitativa del adapaleno sólido. Este método consiste en usar un aparato colorímetro o espectrofotómetro para medir las coordenadas L^* , a^* y b^* de la muestra sólida de adapaleno. Por tanto, el color de la muestra sólida se ubica en el espacio de color CIE 1976 L^* , a^* , b^* (CIELAB; CIE significa Commission Internationale de l'Éclairage o International Commission on Illumination). Los tres parámetros en el modelo representan la claridad del color (es decir, L^* , un $L^* = 0$ indica negro y un $L^* = 100$ indica blanco), su posición entre magenta y verde (es decir, a^* , valores negativos indican verde mientras que valores positivos indican magenta) y su posición entre amarillo y azul (es decir, b^* , valores negativos indican azul y valores positivos indican amarillo).

30 Por tanto, el procedimiento de preparación de adapaleno según la invención proporciona adapaleno que es blanco mediante inspección visual y este hecho se corrobora mediante las mediciones colorimétricas que producen valores en el espacio de color CIELAB que están muy próximos a los valores de blanco absoluto que son $L^* = 100$; $a^* = 0$; $b^* = 0$. Véase, por ejemplo, la Farmacopea Estadounidense 29^a ed., Capítulo general 1061, pág. 2896.

Breve descripción de los dibujos

40 Los dibujos adjuntos, que se incluyen para proporcionar un entendimiento adicional de la invención y se incorporan en y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la invención y junto con la descripción sirven para explicar los principios de la invención. En los dibujos:

La figura 1 ilustra el difractograma de rayos X de adapaleno preparado mediante el procedimiento de la invención.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Ahora se hará referencia en detalle a las realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, esta invención

puede realizarse en muchas formas diferentes y no debe interpretarse que se limita a las realizaciones expuestas en el presente documento. Además, y tal como apreciará un experto en la técnica, la invención puede realizarse como un método, sistema o procedimiento.

5 La invención proporciona un procedimiento mejorado para preparar adapaleno. En particular, la invención proporciona un procedimiento mejorado para preparar adapaleno que incluye aislar sal de potasio de adapaleno. Tal como se ilustra en el esquema 1 (a continuación), el procedimiento de la invención incluye tres etapas de reacción.

10 La primera etapa ("etapa 1") del procedimiento de la invención implica la preparación del éster metílico de adapaleno tal como se describe en detalle a continuación en el ejemplo/etapa 1. Según el procedimiento de la invención, la etapa 1 incluye cargar el catalizador (complejo $\text{NiCl}_2/\text{DPPE}$) antes de la adición de 6-bromo-2-naftoato de metilo. Hacer esto proporciona un mejor control de la reacción y por tanto ayuda a minimizar la generación de calor. En particular, la adición del 6-bromo-2-naftoato de metilo sobre una suspensión del derivado de organozinc y el catalizador minimiza la reacción exotérmica y los riesgos asociados a escala industrial.

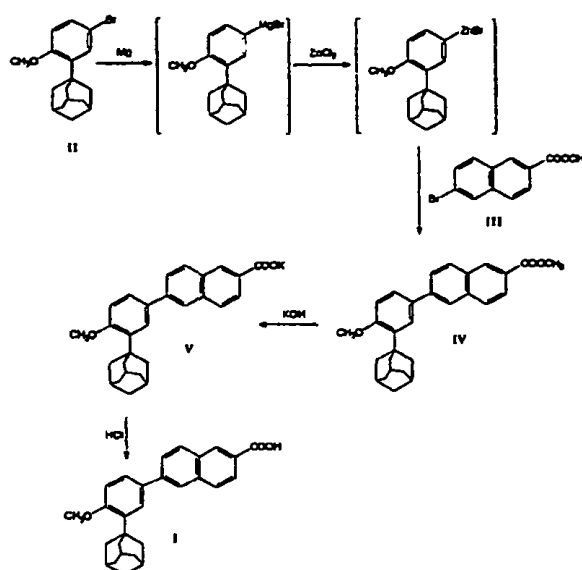
15 Adicionalmente, la etapa 1 del procedimiento de la invención es considerablemente menos laboriosa que procedimientos conocidos. En particular, se aísla el producto mediante filtración como un sólido a partir de la mezcla de reacción, evitando así el uso de diclorometano (lo que también da como resultado la extracción de impurezas). Una vez aislado, el producto sólido puede purificarse suspendiéndolo/recristalizándolo en un disolvente orgánico (por ejemplo, un disolvente hidrocarbonado aromático, un disolvente de cetona, un disolvente de éter, un disolvente de alcohol, un disolvente de éster, agua y/o mezclas de los mismos) evitando así la necesidad de purificar el producto mediante cromatografía en columna. Los disolventes preferibles incluyen metil etil cetona y/o mezclas de tetrahidrofurano y agua.

20 La segunda etapa ("etapa 2") del procedimiento de la invención implica la hidrólisis del éster metílico de adapaleno para producir sal de potasio de adapaleno. Según el procedimiento de la invención, la etapa 2 incluye realizar la hidrólisis en presencia de un catalizador de transferencia de fase en un disolvente apolar aromático (por ejemplo, tolueno). Realizar la hidrólisis en estas condiciones reduce el tiempo de reacción desde 48 horas hasta aproximadamente de 2 a 3 horas. Adicionalmente, la sal de potasio de adapaleno preparada en la etapa 2 puede recuperarse de la mezcla de reacción mediante filtración. De manera importante, el producto de homoacoplamiento (es decir, 3,3'-diadamantil-4,4'-dimetoxibifenilo, compuesto VI) es más soluble en disolventes apolares aromáticos (por ejemplo, tolueno) que la correspondiente sal de potasio. Por tanto, la eliminación de la mayoría, si no todos, de los subproductos se logra a través de filtración. La sal de potasio de adapaleno puede purificarse opcionalmente suspendiéndola/recristalizándola en un disolvente orgánico (por ejemplo, un disolvente aromático, un disolvente de éter, una mezcla de un alcohol y agua y/o mezclas de los mismos).

25 La tercera etapa ("etapa 3") del procedimiento de la invención implica la neutralización de la sal de potasio de adapaleno para producir adapaleno. Según el procedimiento de la invención, la etapa 3 incluye realizar la neutralización en un disolvente alcohólico, lo que facilita la neutralización y evita oclusiones sólido-sólido. Adicionalmente, la neutralización se realiza a una temperatura que no supera 40°C con el fin de impedir la esterificación no deseada del producto de adapaleno.

30 En la etapa 3 del procedimiento de la invención, pueden eliminarse opcionalmente materiales insolubles mediante filtración y pueden emplearse opcionalmente agentes de decoloración para mejorar el color del adapaleno bruto. Tales etapas pueden realizarse en, por ejemplo, tetrahidrofurano y/o mezclas de tetrahidrofurano y agua. Agentes de decoloración adecuados pueden ser cualquier agente de decoloración convencional, incluyendo, por ejemplo, alúmina, alúmina activada, sílice, una sal de metabisulfito y carbón. El agente de decoloración preferido es un agente reductor a base de azufre incluyendo, por ejemplo, sales de metabisulfito o ditionito. La destilación parcial del tetrahidrofurano y, opcionalmente, la adición de un disolvente prático (por ejemplo, metanol o agua) produce el producto cristalino deseado.

35 40 45 El esquema 1 ilustra la preparación de adapaleno preparado según un aspecto de la invención.



Esquema 1

Leyenda del esquema 1:

Compuesto	Nombre
I	Adapaleno
II	1-(5-Bromo-2-metoxifenil)adamantano
III	6-Bromo-2-naftoato de metilo
IV	6-[3-(1-Adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoato de metilo
V	Sal de potasio del ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico

- 5 Un aspecto de la invención incluye un procedimiento para preparar adapaleno a partir de una correspondiente sal, preparada tal como se describe en el presente documento.
- Se describe en el presente documento un procedimiento para preparar éster metílico de adapaleno.
- Otro aspecto de la invención incluye un procedimiento para preparar la sal de potasio de adapaleno sólido.
- Se describen en el presente documento métodos para purificar/cristalizar sales de adapaleno.
- 10 Otro aspecto de la invención incluye un procedimiento para preparar adapaleno a partir de su correspondiente sal de potasio, preparada tal como se describe en el presente documento.
- Otro aspecto de la invención incluye el uso del subproducto 3,3'-diadamantil-4,4'-dimetoxibifenilo (compuesto VI, anterior) como marcador de referencia para la evaluación de la calidad del adapaleno y/o composiciones farmacéuticas que contienen adapaleno.
- 15 Otro aspecto de la invención incluye el uso del subproducto 3,3'-diadamantil-4,4'-dimetoxibifenilo (compuesto VI, anterior) como marcador de referencia para evaluar la calidad de un producto intermedio de éster metílico de adapaleno.
- Otro aspecto de la invención incluye el uso del subproducto 3,3'-diadamantil-4,4'-dimetoxibifenilo (compuesto VI, anterior) como marcador de referencia para medir la calidad de un producto intermedio de sal de adapaleno.
- 20 Otro aspecto preferido de la invención incluye cargar el complejo NiCl₂/DPPE antes de la adición de 6-bromo-2-naftoato de metilo en la etapa de acoplamiento catalítico.
- Otro aspecto preferido de la invención incluye lavar el éster metílico de adapaleno con un disolvente que incluye un disolvente hidrocarbonado aromático, un disolvente de cetona, un disolvente de éter, un disolvente de alcohol, un disolvente de éster, agua y/o mezclas de los mismos, evitando así la necesidad de purificar el producto mediante cromatografía en columna. Los disolventes preferibles incluyen metil etil cetona y/o mezclas de tetrahydrofurano y agua.
- 25

- Otro aspecto de la invención incluye el uso de un catalizador de transferencia de fase y una base para hidrolizar el éster metílico de adapaleno.
- Otro aspecto preferido de la invención incluye el uso de un catalizador de transferencia de fase y una base inorgánica para hidrolizar el éster metílico de adapaleno.
- 5 Otro aspecto preferido de la invención incluye el uso de un catalizador de transferencia de fase y una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido alcalino, para hidrolizar el éster metílico de adapaleno.
- Otro aspecto preferido de la invención incluye el uso de un catalizador de transferencia de fase y una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido alcalino, y lo más preferiblemente hidróxido de potasio, para hidrolizar el éster metílico de adapaleno.
- 10 Otro aspecto preferido de la invención incluye el uso de un catalizador de transferencia de fase para hidrolizar el éster metílico de adapaleno, siendo el catalizador de transferencia de fase una sal de amonio cuaternario.
- Otro aspecto preferido de la invención incluye el uso de un catalizador de transferencia de fase para hidrolizar el éster metílico de adapaleno, siendo el catalizador de transferencia de fase una sal de amonio cuaternario, preferiblemente un haluro de tetraalquilamonio y, lo más preferiblemente, bromuro de tetrabutilamonio.
- 15 Otro aspecto de la invención incluye de uso de un disolvente apolar aromático, y lo más preferiblemente tolueno para hidrolizar el éster metílico de adapaleno.
- Otro aspecto de la invención incluye el uso de un tiempo de reacción de menos de aproximadamente 3 horas para hidrolizar el éster metílico de adapaleno.
- 20 Otro aspecto preferido de la invención incluye lavar una sal de adapaleno con un disolvente, incluyendo, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, ésteres, éteres, cetonas, alcoholes y agua o una mezcla de los mismos y, preferiblemente, mezclas de tetrahidrofurano y tolueno y/o mezclas de metanol y agua.
- Se describe en el presente documento el uso de éster metílico de adapaleno que contiene cantidades variables de compuesto dimérico del compuesto VI cuando se hidroliza el éster metílico de adapaleno.
- 25 Otro aspecto preferido de la invención incluye purificar el adapaleno mediante decoloración y/o filtración de una disolución de adapaleno.
- Otro aspecto preferido de la invención incluye usar metanol cuando se neutraliza una sal de adapaleno.
- Otro aspecto preferido de la invención incluye eliminar mediante filtración cualquier partícula insoluble de una disolución de adapaleno en tetrahidrofurano.
- 30 Otro aspecto preferido de la invención incluye decolorar el adapaleno en tetrahidrofurano y, preferiblemente, usar un agente de decoloración que es una sal de metabisulfito y, más preferiblemente, metabisulfito de sodio.
- Otro aspecto preferido de la invención incluye una destilación parcial de tetrahidrofurano y filtración del adapaleno precipitado.
- Otro aspecto preferido de la invención incluye una destilación parcial de tetrahidrofurano y precipitación de adapaleno que incluye añadir un disolvente prótico, preferiblemente metanol o agua.
- 35 La invención permite la preparación de adapaleno de alta pureza y, preferiblemente, en la que el adapaleno es más del 99,8% puro cuando se analiza según cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa y, más preferiblemente, más del 99,9% puro cuando se analiza mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa.
- 40 En un aspecto preferido, la invención permite la preparación de adapaleno de alta pureza en la que el adapaleno es el 100,0% puro cuando se analiza según cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa.
- En un aspecto preferido, la invención permite la preparación de adapaleno que tiene un residuo por calcinación de menos del 0,1% y, más preferiblemente, de menos del 0,05%.
- La invención permite el uso de adapaleno de alta pureza en la fabricación de composiciones farmacéuticas.
- La invención permite la preparación de adapaleno que es sustancialmente blanco mediante inspección visual.
- 45 La invención permite la preparación de adapaleno sustancialmente blanco que tiene las siguientes mediciones en el espacio de color CIE (1976) L*, a*, b* (CIELAB) cuando se usa un colorímetro o espectrofotómetro, iluminante D65 (luz diurna) y un ángulo de observación de 2°:

L*	de 98,5 a 100
a*	de -0,38 a -0,60
b*	de +0,31 a +0,93

La invención permite la preparación de adapaleno sustancialmente blanco que tiene las siguientes mediciones en el espacio de color CIE (1976) L*, a*, b* (CIELAB) cuando se usa un colorímetro o espectrofotómetro, iluminante C y un ángulo de observación de 2°:

L*	de 97,30 a 98,47
a*	de +0,20 a +0,45
b*	de 0,00 a -0,75

5 Se describe en el presente documento un método para evaluar la pureza del adapaleno por medio de una medición colorimétrica cuantitativa del adapaleno sólido. En este método, se miden las coordenadas L*, a* y b* de una muestra sólida de adapaleno usando un aparato colorímetro o espectrofotómetro.

10 Resultará evidente para los expertos en la técnica que pueden hacerse diversas modificaciones y variaciones en la presente invención y ejemplos específicos proporcionados en el presente documento sin apartarse del alcance de la invención. Por tanto, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de esta invención que se encuentran dentro del alcance de cualquier reivindicación y sus equivalentes.

Ejemplos específicos

Los siguientes ejemplos son sólo para fines ilustrativos y no pretenden limitar, ni debe interpretarse que limitan, el alcance de la invención.

15 **EJEMPLO/ETAPA 1:** Preparación de 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoato de metilo (es decir, éster metílico de adapaleno)

20 A un recipiente de reacción cilíndrico de cinco bocas, de 2 l equipado con un condensador de reflujo, una camisa de transferencia térmica, un embudo de adición de presión compensada, un propulsor de ancla y purgado con nitrógeno, se le añadieron 1,13 g de 1-(5-bromo-2-metoxifenil)adamantano ($3,52 \times 10^{-3}$ mol), 3,75 g de gránulos de magnesio ($1,54 \times 10^{-1}$ mol) y 90 ml de tetrahidrofurano. Se añadió al embudo de adición de presión compensada una disolución preparada previamente de 36,37 g de 1-(5-bromo-2-metoxifenil)adamantano ($1,13 \times 10^{-1}$ mol) y 270 ml de tetrahidrofurano. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta aproximadamente 45°C, momento en el que se cargaron 2,50 g de 1,2-dibromoetano ($1,33 \times 10^{-2}$ mol) a la mezcla. Durante la adición, se observaron el aumento de la temperatura interna y el burbujeo, que indican el inicio de la reacción.

25 A aproximadamente 50°C, se inició la adición de la disolución en el embudo de adición de presión compensada y se continuó a lo largo de aproximadamente 45 minutos, tiempo durante el cual la temperatura interna de la disolución se mantuvo entre aproximadamente 50 y 55°C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 50°C y entonces se enfrió hasta aproximadamente 20-25°C. A la suspensión enfriada se le añadieron 18,18 g de cloruro de zinc anhidro ($1,33 \times 10^{-1}$ mol) y se observó un aumento en la temperatura en el plazo de unos pocos segundos. Se dejó que la mezcla se enfriara y se agitó durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 20-25°C. Después de eso, se cargaron 1,05 g de 1,2-[bis(difenilfosfino)etano]dicloroníquel (II) ($2,20 \times 10^{-3}$ mol) a la mezcla de reacción seguido por la adición de 24,00 g de 6-bromo-2-naftoato de metilo ($9,05 \times 10^{-2}$ mol). Se dejó que la mezcla se enfriara y se agitó durante aproximadamente dos horas a temperatura ambiente.

35 A continuación, se añadieron lentamente 50 ml de agua y se agitó la mezcla durante aproximadamente 15 minutos, momento en el que se añadieron lentamente 200 ml de HCl 1 N. Entonces se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente o hasta que se disolvió el exceso de aglomerados de magnesio. Entonces se filtró la mezcla, y se lavó la torta con metil etil cetona ("MEK"). A continuación se suspendió el sólido resultante en 500 ml de HCl 1 N y 125 ml de MEK. Entonces se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Entonces se filtró la mezcla, y se lavó la torta con MEK. A continuación se suspendió el sólido resultante en 270 ml de MEK y se calentó la mezcla a reflujo durante aproximadamente 30 minutos, se enfrió y se filtró. Entonces se lavó la torta resultante con MEK.

45 Se suspendió el sólido húmedo obtenido en 184 ml de tetrahidrofurano y se calentó hasta aproximadamente 50-60°C durante aproximadamente 30 minutos, se enfrió y se precipitó mediante la adición de 300 ml de metanol. Entonces se filtró el precipitado y se secó a aproximadamente 60°C en un horno de vacío produciendo 34,31 g de éster metílico de adapaleno ($8,044 \times 10^{-2}$ mol; rendimiento: 88,83%) como un polvo de color hueso. Datos analíticos: Pureza mediante HPLC (HPLC a 272 nm): 97,32%; Porcentaje de área de impurezas (es decir, 3,3'-diadamantil-4,4'-dimetoxibifenilo) (HPLC a 272 nm): 2,05%.

El producto también puede contener una pequeña cantidad de una impureza no identificada, que es más polar que

el producto final. Esta impureza no identificada, cuando se observa, así como la impureza de 3,3'-diadamantil-4,4'-dimetoxibifenilo, se eliminan de la ruta sintética durante el tratamiento final descrito en el ejemplo/etapa 2 (a continuación).

5 EJEMPLO/ETAPA 2: Preparación de sal de potasio del ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico (es decir, sal de potasio de adapaleno)

10 En un recipiente de reacción cilíndrico de cinco bocas, de 2 l equipado con condensador de reflujo, un kit de destilación, una camisa de transferencia térmica, propulsor de ancla y purgado con nitrógeno, se añadieron 48,38 g (cantidad equivalente seca) de 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoato de metilo ($1,134 \times 10^{-1}$ mol), húmedo con metanol, 2,73 g de bromuro de tetrabutilamonio ($8,47 \times 10^{-3}$ mol), 18,39 g de hidróxido de potasio (contenido en álcali del 85%, recién valorado, $2,79 \times 10^{-1}$ mol) y 581 ml de tolueno. Se calentó la mezcla hasta temperatura de reflujo, y se eliminó el metanol/agua mediante destilación. Se reemplazó la mezcla destilada por tolueno puro y se agitó la mezcla a reflujo durante aproximadamente tres horas (incluyendo el tiempo requerido para la destilación). Entonces se enfrió la disolución hasta aproximadamente 20-25°C, se filtró y se lavó el sólido resultante con tolueno.

15 A continuación se suspendió el sólido en 187 ml de tetrahidrofurano y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Entonces, se añadieron 375 ml de tolueno, y se calentó la mezcla a reflujo y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 1 hora. Entonces se enfrió la disolución hasta aproximadamente 20-25°C, se filtró y se lavó el sólido resultante con tolueno. Entonces se suspendió el producto húmedo con tolueno en 256 ml de metanol, se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 minutos y se enfrió hasta 50-60°C. Tras enfriar, se añadieron gota a gota 409 ml de agua. Entonces se calentó de nuevo la mezcla a reflujo durante aproximadamente 15 minutos adicionales, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó el sólido resultante con agua produciendo 50,69 g (húmedo) de sal de potasio de adapaleno ($1,12 \times 10^{-1}$ mol, cantidad equivalente seca calculada a partir de la pérdida en el secado; rendimiento: 99,18%). Datos analíticos: Pureza mediante HPLC (HPLC a 272 nm): 99,86%; Porcentaje de área de impurezas (es decir, 3,3'-diadamantil-4,4'-dimetoxibifenilo) (HPLC a 272 nm): no detectado; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 1,83 (s ancho, 6H), 2,08 (s ancho, 3H), 2,21 (s ancho, 6H), 3,88 (s, 3H), 7,04 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,56 (solapado, 1H, $J=2,4, 9,6$ Hz), 7,57 (s solapado, 1H), 7,74 (dd, 1H, $J=8,7, 1,8$ Hz), 7,87 (d, 1H, $J=9,0$ Hz), 7,97 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 8,00 (d ancho, 1H, $J=0,9$ Hz), 8,06 (dd, 1H, 8,4, $J=1,8$ Hz), 8,47 (d ancho, 1H, $J=0,9$ Hz); $^{13}\text{C-RMN}$ (75,4 MHz, CD_3OD): δ 30,6, 38,3, 41,8, 55,5, 113,3, 125,3, 126,4, 126,6, 127,8, 128,3, 130,0, 130,4, 133,0, 134,2, 136,1, 136,3, 139,7, 141,1, 159,9, 175,4.

20 EJEMPLO/ETAPA 3: Preparación de ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico (es decir, adapaleno)

30 En 500 ml de metanol se añadieron 49,59 g ($1,10 \times 10^{-1}$ mol, cantidad equivalente seca) del sólido húmedo obtenido en el ejemplo/etapa 2, y se calentó la mezcla a reflujo durante 30 minutos y se enfrió hasta aproximadamente 40°C. A continuación, se añadieron lentamente 33,17 g de HCl concentrado a lo largo de aproximadamente 1 hora con agitación suave con el fin de garantizar la homogeneidad, seguido por la adición lenta de 248 ml de agua. Se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 30 minutos adicionales a aproximadamente 40°C y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con metanol. Entonces se suspendió el sólido húmedo con 1020 ml de tetrahidrofurano y se calentó a reflujo durante aproximadamente 10 minutos o hasta la disolución completa. Entonces se enfrió la disolución hasta aproximadamente 35°C, se eliminaron las partículas sólidas mediante filtración y se lavó el filtro con tetrahidrofurano.

40 Se calentaron a reflujo las aguas madres recogidas, y se eliminaron 654 g de tetrahidrofurano mediante destilación. Entonces se enfrió la mezcla hasta aproximadamente 55-60°C. Después de eso, se añadieron 650 ml de metanol a lo largo de aproximadamente 10 minutos, y se calentó la mezcla a reflujo durante aproximadamente 30 minutos, se enfrió y se filtró. Se filtró el sólido resultante con metanol y se secó a 80°C en un horno de vacío produciendo 40,54 g de adapaleno ($9,83 \times 10^{-2}$ mol; rendimiento: 89,29% (a partir de sal de potasio de adapaleno); 88,56% (a partir de éster metílico de adapaleno); y 78,67% (a partir de 6-bromo-2-naftoato de metilo)). Datos analíticos: Pureza mediante HPLC (HPLC a 272 nm): 100,00%; valoración: 99,99%; residuo por calcinación: 0,02%; IR: coincide con la referencia.

45 La tabla 1 (a continuación) enumera las asignaciones de picos del difractograma de rayos X de polvo del adapaleno obtenido y se ilustran en la figura 1.

pico	posición de pico	Intensidad de pico	fondo
1	9,94547	175,32198	42,94638
2	13,18338	239,32156	48,88440
3	14,87487	234,32591	47,91444
4	15,28319	573,40082	53,73505
5	16,37472	1207,21631	69,64595
6	16,54000	882,00000	68,42529
7	17,39657	110,88804	58,39248
8	17,93203	114,02068	55,36037
9	19,44575	285,34473	113,52401
10	19,94692	569,60516	153,63921

11	22,43198	2846,14307	110,81189
12	24,02238	140,20882	85,37505
13	25,04586	925,64282	121,97979
14	25,41035	240,42351	102,81077
15	26,68556	362,45480	68,05973
16	27,71646	141,77916	72,53469
17	40,51307	133,00453	43,44914
18	46,52728	130,31587	50,16773

Tabla 1

EJEMPLO/ETAPA 4 (referencia): Preparación de 3,3'-diadamantil-4,4'-dimetoxibifenilo

5 A un recipiente de reacción de fondo redondeado de 100 ml equipado con un agitador magnético, un termómetro, un condensador de reflujo, un embudo de adición de presión compensada, se le añadieron 0,15 g de 1-(5-bromo-2-metoxifenil)adamantano, 0,47 g de virutas de magnesio y 7 ml de tetrahidrofurano. Se calentó la mezcla hasta aproximadamente 35°C, y se añadieron 0,13 ml de 1,2-dibromoetano a la mezcla. La emisión de calor de la reacción autocalentó la mezcla. A continuación, se añadió gota a gota una disolución de 4,85 g de 1-(5-bromo-2-metoxifenil)adamantano y 28 ml de tetrahidrofurano a la mezcla. Durante esta adición, la temperatura de la mezcla disminuyó desde la temperatura de reflujo hasta aproximadamente 45°C. Entonces se agitó la reacción durante 10 aproximadamente 45 minutos adicionales a aproximadamente 45°C y se dejó enfriar hasta aproximadamente 22°C. A continuación, se añadieron 2,3 g de ZnCl₂ a la mezcla, dando como resultado una reacción exotérmica que aumentó la temperatura de la mezcla hasta aproximadamente 38°C. Entonces se dejó que la mezcla se enfriara hasta aproximadamente 22°C y se agitó durante aproximadamente 1 hora a esta temperatura.

15 A continuación, se añadieron 0,03 g de Pd(OAc)₂ y 3,5 g de 1-(5-bromo-2-metoxifenil)adamantano a la mezcla, seguido por 25 ml de tetrahidrofurano con el fin de mejorar la agitación, y se calentó la mezcla a reflujo durante aproximadamente 24 horas. Entonces se evaporó la mezcla resultante hasta sequedad y se vertió en 103 ml de HCl 0,015 N. A continuación, se añadieron 150 ml de diclorometano y 100 ml de agua produciendo una mezcla que consistía en un sólido, una fase acuosa y una fase orgánica. Entonces se filtró la mezcla para separar el sólido, se desechó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con 200 ml de agua y se decantó de nuevo. Se repitió este 20 procedimiento dos veces sobre el sólido filtrado. Se evaporaron las tres fases orgánicas recogidas hasta sequedad, se lavaron con metanol y se secaron produciendo 2,1 g de 3,3'-diadamantil-4,4'-dimetoxibifenilo (rendimiento: 39,9%). Datos analíticos: Punto de fusión: 288,1-289,1°C; análisis elemental: C 83,63%, H 8,73%; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,78 (s ancho, 12H), 2,08 (s ancho, 6H), 2,15 (s ancho, 12H), 3,86 (s, 6H), 6,92 (dm, 2H, J=8,1 Hz), 7,34 (dd, 2H, J= 2,4, 8,1 Hz), 7,39 (d, 2H, J=2,4 Hz); ¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃): δ 29,2, 37,1, 37,2, 40,6, 55,1, 111,9, 125,0, 125,5, 134,0, 138,5, 157,8; EM (EI, 70eV): m/z=484 (6), 483 (36), 412 (M+, 100), 410 (5), 347 (8), 135 (22), 107 (7), 93 (14), 79 (17), 67 (9), 55 (6); IR (bandas de absorción seleccionadas): 2992, 2964, 2898, 2850, 1603 cm⁻¹.

EJEMPLO 5: Medición colorimétrica

30 Se preparó adapaleno según el procedimiento descrito anteriormente, con la excepción de que se agitó el producto bruto dos veces en una mezcla de THF/metanol a 20°C en lugar de someterlo a reflujo en metanol (tal como se indicó anteriormente). Este cambio, sin embargo, no es relevante para el color del producto final. Los resultados de la medición colorimétrica (según el espacio de color CIE 1976 L*, a*, b*) se ilustran en las tablas 2 y 3.

	L*	a*	b*
Valor	99,11	-0,52	0,86
Desviación estándar	0,10	0,02	0,06
Número de réplicas: 7			
Iluminante: D₆₅			
Geometría de medición: 2°			
Índice de blanco (WI E313): 93,85			

Tabla 2

35 Entonces se obtuvo la blancura de la muestra de adapaleno depositando, nivelando y midiendo la muestra sin ningún tratamiento de compactación especial. Los resultados de la medición de la blancura se ilustran en la tabla 3. Debe observarse que las coordenadas lab son necesariamente diferentes para la misma muestra ya que el iluminante usado es diferente.

	L*	a*	b*
Valor	97,97	0,24	-0,02
Desviación estándar	0,07	0,03	0,01
Número de réplicas: 3			
Iluminante: C			

Geometría de medición: 2°	
Índice de blanco (WI E313): 94,35	

Tabla 3

Se calculó el índice de blanco (WI, *white index*) según la norma ASTM E313-05 "Standard Practice for Calculating Yellowness and Whiteness Indices from Instrumentally Measured Color Coordinates" usando la siguiente fórmula:

$$WI = Y + (WI,x) (x_n - x) + (WI,y) (y_n - y)$$

- 5 en la que: x_n e y_n son las coordenadas de cromaticidad para el iluminante estándar de CIE y la fuente usada, WI,x y WI,y son coeficientes numéricos, e Y , x , e y son el factor de luminancia y las coordenadas de cromaticidad de la muestra (que pueden deducirse a partir de las coordenadas L , a , b para una geometría de medición e iluminante dados).

Los valores para todas estas variables (excepto las medidas para la muestra) se proporcionan en la tabla 4.

Iluminante/geometría de medición	D ₆₅ /2°	C/2°
x_n	0,3127	0,3101
y_n	0,3290	0,3161
WI,x	800	800
WI,y	1700	1700

Tabla 4

10

Condiciones experimentales generales:

A. Materiales de partida

15

Se prepararon la disolución de prueba de 6-bromo-2-naftoato de metilo y de 1-(5-bromo-2-metoxifenil)adamantano añadiendo 20 mg, pesados de manera precisa, de la sustancia que va a examinarse en un matraz volumétrico de 100 ml. Al matraz se le añadieron 5 ml de tetrahidrofurano y se sonicó la disolución hasta que se disolvió la muestra. A continuación, se añadieron 60 ml de fase móvil, se sonicó de nuevo la muestra y se llenó el matraz hasta 100 ml con la fase móvil.

B. Prueba de productos intermediados y producto final

20

Se preparó la disolución de prueba de 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoato de metilo (es decir, éster metílico de adapaleno) añadiendo 20 mg, pesados de manera precisa, de la sustancia que va a examinarse en un matraz volumétrico de 100 ml. Al matraz se le añadieron 5 ml de tetrahidrofurano y se sonicó la disolución hasta que se disolvió la muestra. A continuación, se añadieron 60 ml de fase móvil, se sonicó de nuevo la muestra y se llenó el matraz hasta 100 ml con la fase móvil.

25

Se preparó la disolución de prueba de ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico (es decir, adapaleno) o su sal de potasio añadiendo 20 mg, pesados de manera precisa, de la sustancia que va a examinarse en un matraz volumétrico de 100 ml. Al matraz se le añadieron 5 ml de tetrahidrofurano y se sonicó la disolución hasta que se disolvió la muestra. A continuación, se añadieron 60 ml de fase móvil, se sonicó de nuevo la muestra y se llenó el matraz hasta 100 ml con la fase móvil.

C. Disoluciones patrón de impurezas

30

Se preparó la disolución patrón de la impureza 3,3'-diadamantil-4,4'-dimetoxibifenilo disolviendo 20 mg, pesados de manera precisa, del patrón de trabajo 3,3'-diadamantil-4,4'-dimetoxibifenilo en 100 ml de tetrahidrofurano en un matraz volumétrico que se diluyó de 1 ml a 100 ml con la fase móvil.

D. Medición colorimétrica

35

Se obtuvieron las mediciones colorimétricas usando dos diferentes conjuntos de equipo. Se obtuvieron las mediciones usando el iluminante D65 usando un aparato Chroma meter CR-300 (marca Minolta) y una geometría de medición de 2°. Se obtuvieron las mediciones usando el iluminante C usando un espectrofotómetro Technibrite ERIC-950 (Technidyne Corporation) y una geometría de medición de 2°.

E. Separación cromatográfica

40

En cada uno de los ejemplos/etapas precedentes, la separación cromatográfica (es decir, análisis mediante HPLC) se realizó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C18 Symmetry de 5 μ m y 250 x 4,6 mm, usando un sistema isocrático que comprende una fase móvil preparada mezclando acetonitrilo, tetrahidrofurano, agua, ácido trifluoroacético (43:30:27:0,02 v/v/v/v). Se mezcló esta fase móvil y se filtró a través de un filtro de 0,22 μ m a vacío.

El cromatógrafo estaba equipado con un detector de longitud de onda doble de 235/272 nm, y la velocidad de flujo era de 1,0 ml por minuto a temperatura ambiente.

5 Aunque se ha descrito e ilustrado la invención con un cierto grado de particularidad, se entiende que la presente descripción se ha realizado sólo a modo de ejemplo, y que los expertos en la técnica pueden recurrir a numerosos cambios en las condiciones y el orden de las etapas sin apartarse del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar adapaleno que comprende:
- (i) preparar éster metílico de adapaleno;
- (ii) hidrolizar dicho éster metílico de adapaleno para producir sal de potasio de adapaleno;
- 5 (iii) neutralizar dicha sal de potasio de adapaleno para producir adapaleno; y
- (iv) aislar dicho adapaleno
- caracterizado porque dicha etapa de hidrolizar dicho éster metílico de adapaleno para producir sal de potasio de adapaleno comprende el uso de un catalizador de transferencia de fase y una base de potasio en un disolvente apolar aromático para hidrolizar dicho éster metílico de adapaleno.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha etapa (i) de preparar éster metílico de adapaleno comprende:
- (v) preparar una mezcla de gránulos de 1-(5-bromo-2-metoxifenil)adamantano-magnesio y tetrahidrofurano en un recipiente adecuado;
- (vi) calentar la mezcla de la etapa (v);
- 15 (vii) añadir dibromoetano a la mezcla calentada de la etapa (vi);
- (viii) añadir una disolución de 1-(5-bromo-2-metoxifenil)adamantano y tetrahidrofurano a la mezcla de la etapa (vii);
- (ix) calentar la mezcla de la etapa (viii) durante un periodo de tiempo;
- (x) enfriar la mezcla de la etapa (ix);
- 20 (xi) añadir cloruro de zinc a la mezcla enfriada de la etapa (x);
- (xii) añadir 1,2-[bis(difenilfosfino)etano]dicloroníquel (II) a la mezcla de la etapa (xi);
- (xiii) añadir 6-bromo-naftoato de metilo a la mezcla de la etapa (xii);
- (xiv) añadir agua y HCl a la mezcla de la etapa (xiii); y
- (xv) aislar éster metílico de adapaleno.
- 25 3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho éster metílico de adapaleno tiene una pureza superior a aproximadamente el 95% tal como se mide mediante HPLC.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha base de potasio es una base inorgánica.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio cuaternario.
- 30 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicha sal de amonio cuaternario es una sal de haluro de tetraalquilamonio.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que dicha sal de haluro de tetraalquilamonio es bromuro de tetrabutilamonio.
- 35 8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha etapa (ii) de hidrolizar dicho éster metílico de adapaleno para producir sal de potasio de adapaleno comprende:
- (xvi) calentar una mezcla de 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoato de metilo, bromuro de tetrabutilmonio, hidróxido de potasio y tolueno;
- (xvii) enfriar la mezcla de la etapa (xvi);
- (xviii) aislar sal de potasio de adapaleno.
- 40 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicha sal de potasio de adapaleno tiene una pureza superior a aproximadamente el 99% tal como se mide mediante HPLC.
10. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha etapa (iii) de neutralizar dicha sal de potasio

de adapaleno para producir adapaleno comprende:

(xix) preparar una mezcla de sal de potasio de adapaleno y metanol;

(xx) añadir HCl concentrado a la mezcla de la etapa (xix); y

(xxi) aislar el sólido resultante de la etapa (xx).

- 5
11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicho adapaleno tiene una pureza superior a aproximadamente el 99% tal como se mide mediante HPLC.
12. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además tratar dicho adapaleno con al menos un agente de decoloración.
- 10
13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que dicho al menos un agente de decoloración es una sal de metabisulfito.
14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que dicha sal de metabisulfito es metabisulfito de sodio.
15. Uso de 3,3'-diadamantil-4,4'-dimetoxibifenilo como marcador para evaluar la pureza de al menos uno de adapaleno, éster metílico de adapaleno, una sal de adapaleno y composiciones farmacéuticas que los contienen.
- 15
16. Uso según la reivindicación 15, para evaluar la pureza de éster metílico de adapaleno.
17. Uso según la reivindicación 15, para evaluar la pureza de al menos uno de adapaleno, una sal de adapaleno y composiciones farmacéuticas que los contienen.

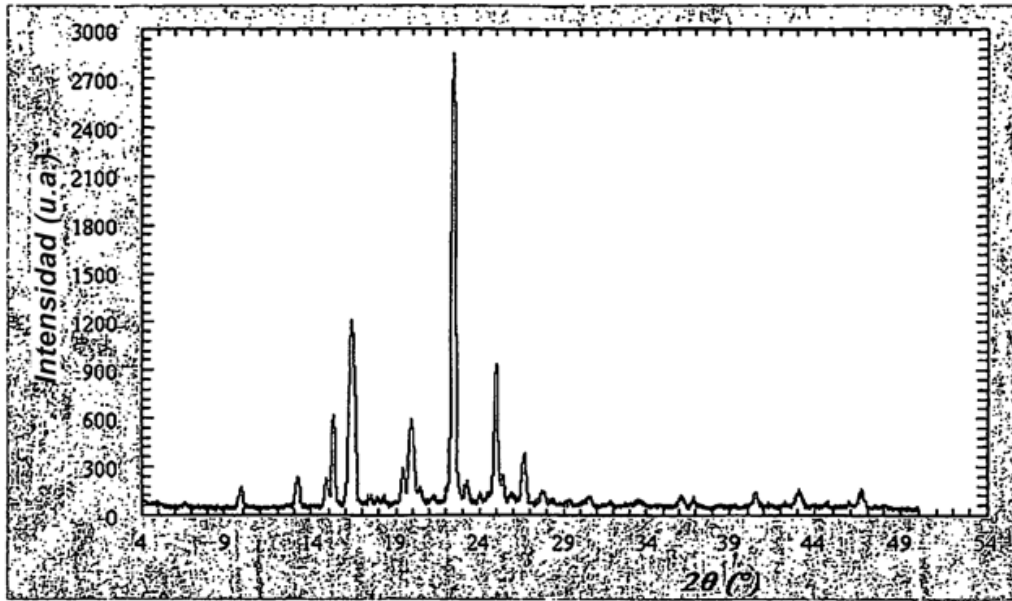


Fig. 1