

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 896**

51 Int. Cl.:
C07C 255/41 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07704803 .1**
96 Fecha de presentación: **06.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1981840**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2008**

54 Título: **Proceso para la fabricación de entacapona**

30 Prioridad:
06.02.2006 US 765196 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.06.2012

73 Titular/es:
ORION CORPORATION
ORIONINTIE 1
02200 ESPOO, FI

72 Inventor/es:
HYTÖNEN, Martti y
HILDEN, Leif

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 382 896 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

Proceso para la fabricación de entacapona

La presente invención se relaciona con un nuevo proceso para la fabricación de entacapona.

Antecedentes de la invención

La entacapona (E-N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida) es un inhibidor de la catecol-O-metil transferasa (COMT) utilizada a menudo en combinación con levodopa y un inhibidor de dopa descarboxilasa (DDC) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La entacapona se encuentra comercialmente disponible en una formulación independiente bajo las marcas Comtess® y Comtan®, y bajo la marca Stalevo® en una combinación fija (levodopa:carbidopa:entacapona: 50 mg:12,5 mg:200 mg, 100 mg:25 mg:200 mg y 150 mg:37,5 mg:200 mg).

La Patente de los Estados Unidos No. 5.446,194 divulga un método para la preparación de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida por calentamiento a reflujo una solución que contiene 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído, N,N-dietil-2-cianoacetamida y una cantidad catalítica de acetato de piperidina en etanol seco. El rendimiento de dicho método es del 73%. El producto es una mezcla cruda de los isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que tiene un punto de fusión de 153° C - 156° C. La reacción de condensación usada en la Patente de los Estados Unidos No. 5.446.194 se conoce como una condensación de Knoevenagel.

La Patente de los Estados Unidos No. 5.135.950 divulga un proceso para la preparación de una forma polimórfica cristalográficamente esencialmente pura y estable A de la E-N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que tiene un punto de fusión de 162° C - 163° C. Dicho proceso comprende la cristalización de la mezcla cruda anteriormente descrita de los isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida a partir de un ácido carboxílico alifático inferior que contiene una cantidad catalítica de ácido clorhídrico o de ácido bromhídrico. El rendimiento de dicha forma polimórfica cristalográficamente pura A es del 70 - 80%.

WO 2005/070881 pretende divulgar un proceso para la fabricación de la forma polimórfica estable A de la E-N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida sin aislar una mezcla isomérica cruda sólida de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida. En dicho método, la etapa de condensación de Knoevenagel se lleva a cabo en un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, n-butanol, preferiblemente isopropanol, a temperatura de reflujo en presencia de una base orgánica adecuada tal como piperidina, N-metil-morfolina, piridina, piperazina etc., preferiblemente una base de piperidina. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se vierte en una mezcla de agua enfriada y acetato de etilo. El ajusta el pH de la solución entre 3,5 y 4,0 por medio de la adición de ácido. Se separa la capa de acetato de etilo, se lava con agua y se concentra para obtener el isómero (E) de la forma polimórfica A. Un serio inconveniente del método divulgado en el documento WO 2005/070881 es que el rendimiento total del proceso es bajo, ya que el isómero (Z) (aproximadamente el 30%) formado durante la reacción no se recupera y se mantiene en la solución de reacción, lo que interfiere con la cristalización del isómero E.

WO 2005/063696 pretende divulgar un método para producir la N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida por medio del calentamiento de 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído, de N,N-dietil-2-cianoacetamida cruda, y dietil amina en tolueno, y por medio de la remoción del agua formada durante la reacción mediante destilación azeotrópica. Un inconveniente importante de este método es que se tiene utilizar una gran cantidad de disolvente.

Resumen de la invención

Los solicitantes han descubierto un proceso para la fabricación de entacapona, que es industrialmente aplicable debido a su buena calidad y rendimiento, a que puede ser controlado, y al uso de cantidades deseablemente bajas de reactivos y / o de disolventes.

Un aspecto de la invención es un proceso para la fabricación de E-N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida (entacapona), que comprende:

a) la reacción de 3 ,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído con N,N-dietil-2-cianoacetamida en presencia de un catalizador en un alcohol C4 a C8 a presión reducida ya una temperatura de al menos 70° C;

b) opcionalmente enfriar la mezcla resultante de la etapa a);

c) opcionalmente sembrar la mezcla resultante de la etapa a) o de la etapa b) con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que comprende al menos 60% del isómero E en peso en los cristales de siembra;

d) enfriar la mezcla resultante de la etapa a) o la etapa b) o la etapa c) a una temperatura de 30° C o inferior;

e) sembrar la mezcla enfriada de la etapa d) con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que comprende al menos 10% del isómero Z en peso en los cristales de la siembra;

f) enfriar la mezcla de la etapa e) a una temperatura de 5° C o menos;

g) aislar el producto cristalizado a partir de la mezcla; y

h) la conversión de la mezcla obtenida de isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida en el isómero E de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida.

Aspectos y ventajas adicionales de la invención se expondrán en la parte de la descripción que viene a continuación, y en parte serán obvios a partir de la descripción, o pueden ser aprendidos por medio de la práctica de la invención. Los objetos y las ventajas de la invención serán entendidos y alcanzados por medio de los elementos y combinaciones particularmente indicados en las reivindicaciones adjuntas.

Se debe entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplos y aclaratorias únicamente y no limitan la invención, tal como se reivindica.

Descripción detallada de la invención

Los solicitantes han encontrado ahora que es posible fabricar entacaona con un buen rendimiento a través de un proceso, que es fácil de controlar, y no se requiere del uso de grandes cantidades de reactivos, incluyendo catalizadores y / o disolventes.

El proceso de la invención comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído con N,N-dietil-2-cianoacetamida en presencia de un catalizador en un alcohol C4 a C8 a presión reducida y a una temperatura de al menos 70° C;

b) opcionalmente enfriar la mezcla resultante de la etapa a);

c) opcionalmente sembrar la mezcla resultante de la etapa a) o la etapa b) con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que contiene al menos 60% del isómero E en peso en los cristales de la siembra;

d) enfriar la mezcla resultante de la etapa a) o la etapa b) o la etapa c) a una temperatura de 30° C o inferior;

e) sembrar la mezcla enfriada de la etapa d) con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que contiene al menos 10% del isómero Z en peso en los cristales de la siembra;

f) enfriar la mezcla de la etapa e) a una temperatura de 5° C o inferior;

g) aislar el producto cristalizado de la mezcla, y

h) la conversión de la mezcla obtenida de isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida en el isómero E de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida.

Realizaciones representativas

La reacción entre 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído y N,N-dietil-2-cianoacetamida se lleva a cabo en un alcohol C4 a C8 de cadena recta o ramificada, tal como n-butanol o alcohol isoamílico. Realizada bajo presión reducida (es decir, inferior a la presión atmosférica), la reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, a una presión de 80 kPa o inferior, o a una presión de 10 a 80 kPa. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de al menos 70° C. Por ejemplo, la temperatura de la reacción puede ser de 70 a 115° C, de 75 a 105° C, o de 80 a 85° C.

La reacción entre 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído y N,N-dietil-2-cianoacetamida se lleva a cabo en presencia de un catalizador, tal como aminas orgánicas y / o sus sales. Los ejemplos de catalizadores incluyen uno o más entre clorhidrato de metilamina, piperidina, N-metilmorfolina, piridina y piperazina. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de clorhidrato de metilamina y de piperidina, en presencia de al menos una amina orgánica y al menos de un ácido orgánico, por ejemplo, en presencia de piperidina y ácido acético, en presencia de metilamina, piperidina y ácido acético, o en presencia de piperidina y ácido fórmico.

En una realización de la invención, la reacción entre 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído y N,N-dietil-2-cianoacetamida se facilita mediante la separación del agua. Se pueden utilizar diferentes técnicas para conseguir la separación del

5 agua, tales como la destilación azeotrópica y la separación del agua a través del aparato de Dean Stark. También se puede lograr la separación del agua mediante la adición a la mezcla de reacción de uno o más componentes capaces de absorber agua, tales como tamices moleculares, carbonatos o sulfatos de metales alcalinos o alcalinotérreos. De manera similar, se pueden añadir uno o más componentes capaces de remover el agua a través de una reacción química, tales como carbodiimidas, por ejemplo, ciclohexilcarbodiimidas.

10 La reacción puede tener lugar durante un período de tiempo suficiente para que reaccione 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído con N,N-dietil-2-cianoacetamida. Los ejemplo de tiempos de reacción incluyen de 45 minutos a 10 horas, de 45 minutos a 6 horas, o de 2 horas a 5 horas.

15 La mezcla producida a partir de la etapa a) de la reacción es opcionalmente enfriada en la etapa b), por ejemplo, enfriada a una temperatura de 70 a 75° C. La mezcla producida a partir de la etapa a) de la reacción, o la mezcla enfriada opcionalmente a partir de la etapa b), puede ser opcionalmente sembrada en la etapa c) con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que contiene al menos 60% del isómero E en los cristales de la siembra. En una realización, la cantidad del isómero E en la etapa opcional c) es del 65 al 100% de los cristales de la siembra.

20 La mezcla producida a partir de la etapa a) de la reacción, o la mezcla opcionalmente enfriada de la etapa b), o la mezcla opcionalmente sembrada de la etapa c), se enfría a continuación en la etapa d) a una temperatura de 30° C o inferior, por ejemplo a una temperatura de 25 a 30° C. En una realización, se enfría la mezcla en la etapa d) a una temperatura de 25 a 30° C y la velocidad de enfriamiento es de 10 a 30° C por hora.

25 La mezcla enfriada de la etapa d) se siembra luego en la etapa e) con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que contiene al menos 10% del isómero Z en los cristales de la siembra. En una realización, la cantidad del isómero Z en la etapa e) es de 20 a 100% de los cristales de la siembra.

30 En la etapa f) de la invención, la mezcla sembrada a partir de la etapa e) se enfría a una temperatura de 5° C o inferior, por ejemplo a una temperatura de -5 a 5° C. En una realización, la mezcla se enfría en la etapa f) a una velocidad de enfriamiento de 2 a 20° C por hora, o a una velocidad de enfriamiento de 3 a 10° C por hora.

35 El aislamiento de la etapa g) puede llevarse a cabo utilizando cualquier proceso de aislamiento utilizado para aislar los sólidos de los líquidos, por ejemplo por medio de filtración. El sólido aislado se lava a continuación. El propósito del lavado es reemplazar el líquido impuro en la torta del filtrado y separar el catalizador y otros posibles agentes, por ejemplo, de agentes para remover el agua, del producto. En el caso en que se utilicen aminas orgánicas como catalizadores (en vez de sus sales), se puede facilitar la eliminación del catalizador por medio de la acidificación de la mezcla de reacción antes del aislamiento.

40 En la etapa h) de la invención, la mezcla de los isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida se convierte en el isómero E. En una forma de realización, se convierte la mezcla en un Polimorfo A cristalográficamente esencialmente puro del isómero E que tiene picos principales de difracción en polvo de rayos X (DRX) en 9,0; 21,9 y 23,3 cuando se realiza por medio del Difractómetro Philips X'Pert PRO (PANalytical). Se operó un tubo de rayos X de cobre (longitud de onda de 0,1541nm) con una potencia de 45 kV x 40 mA. Se utilizó un detector de banda múltiple en tiempo real X'Ceerator. Se puede elaborar el polimorfo A, por ejemplo, como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 5.135.950 que se incorpora aquí como referencia.

45 En una realización, se convierte la mezcla en el polimorfo D del isómero E que tiene picos XRD principales en 6,8; 24,6 y 27,4, cuando se miden utilizando el mismo equipo y condiciones como las anteriores. El polimorfo D puede ser preparado por diferentes métodos, por ejemplo, aquellos divulgados en los documentos WO 2005/066117 y WO 2005/063696 que se incorporan aquí como referencia.

50 Una realización representativa de la invención comprende las siguientes etapas:

55 a) hacer reaccionar 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído con N,N-dietil-2-cianoacetamida en presencia de al menos una amina orgánica y / o su sal en n-butanol a una temperatura de 80 a 85° C;

b) opcionalmente neutralizar la amina orgánica y / o enfriar la mezcla resultante a una temperatura de 70 a 75° C;

60 c) opcionalmente sembrar la mezcla resultante de la etapa b) con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que contiene de 60 a 100% del isómero E en peso en los cristales de la siembra.

d) enfriar la mezcla resultante de la etapa c) a una temperatura de 25 a 30° C;

65 e) sembrar la mezcla enfriada de la etapa d) con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que contiene de 10% a 100% del isómero Z en peso en los cristales de la siembra;

f) enfriar la mezcla de la etapa e) a una temperatura de -5 a 5° C;

g) aislar el producto cristalizado a partir de la mezcla; y

h) convertir la mezcla obtenida de los isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida en el isómero E de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida.

Otra realización representativa de la invención comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído con N,N-dietil-2-cianoacetamida en presencia de al menos una amina orgánica y / o de su sal en alcohol isoamílico a una temperatura de 85 a 95° C;

b) opcionalmente neutralizar la amina orgánica y / o enfriar la mezcla resultante a una temperatura de 70 a 75° C;

c) opcionalmente sembrar la mezcla resultante de la etapa b) con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que contiene de 60 a 100% del isómero E en peso en los cristales de la siembra;

d) enfriar la mezcla resultante de la etapa c) a una temperatura de 25 a 30° C;

e) sembrar la mezcla enfriada de la etapa d) con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que contiene de 10% a 100% del isómero Z en peso en los cristales de la siembra;

f) enfriar la mezcla de la etapa e) a una temperatura de -5 a 5° C;

g) aislar el producto cristalizado a partir de la mezcla; y

h) convertir la mezcla obtenida de isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida en el isómero E de N,N -dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida.

En una realización de los dos procesos representativos anteriormente descritos, se utiliza una mezcla de una amina orgánica y de una sal de otra amina orgánica en la etapa a), en donde dicha amina orgánica es piperidina y la sal es el clorhidrato de metilamina.

Si se utiliza una amina orgánica en la etapa a) (en vez de su sal) es posible facilitar su retiro posterior por medio de neutralización después de la terminación de la reacción (por ejemplo, en la etapa b), por ejemplo por medio de la adición primero de agua y luego de un ácido (o una mezcla acuosa de un ácido), por ejemplo un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

Como se mencionó anteriormente, la entacapona es un inhibidor de catecol-O-metil transferasa (COMT) que se puede utilizar en combinación con levodopa y un inhibidor de dopa descarboxilasa (DDC) para tratar la enfermedad de Parkinson. La cantidad farmacológicamente efectiva de entacapona depende de numerosos factores conocidos por aquellos capacitados en el arte, tales como, la severidad de la condición del paciente, la frecuencia y la duración deseada de uso, etc. La cantidad de entacapona en una formulación adecuada es típicamente de 25 a 400 mg, por ejemplo, 25 a 300 mg, especialmente 50 a 200 mg.

Todas las combinaciones de levodopa + carbidopa (o respectivamente benserazida) pueden ser utilizadas junto con la entacapona fabricada de acuerdo con el proceso de la invención. Ellas se encuentran comercialmente disponibles en forma de comprimidos combinados que se venden en Europa, por ejemplo, bajo las siguientes marcas comerciales: Nacom® (distribuido por X), Sinemet® (distribuido por X). La levodopa y la benserazida se encuentran comercialmente disponibles como comprimidos combinados en Europa bajo la marca comercial Madopar® (distribuido por Roche).

La invención será aclarada adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1. Mezcla de los isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida

Se carga un matraz con 240 ml de n-butanol, 120 g de 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído, 4,8 g de clorhidrato de metilamina, 122 g de N,N-dietilcianoacetamida y 7,2 ml de piperidina. La temperatura se eleva mediante la separación del agua al vacío hasta aproximadamente 82° C y se calienta la mezcla de reacción a esta temperatura mediante la utilización de la separación del agua durante 4 horas. Se sigue la reacción mediante la utilización de HPLC.

Después de completar la reacción, se añaden 240 ml de agua caliente a la mezcla de reacción y se añaden 2,4 ml de ácido sulfúrico fuerte.

5 Se enfría la mezcla de reacción hasta una temperatura de 75° C y se siembra con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida cruda (que contiene 70% en peso del isómero E). Después de la siembra de la mezcla se enfría aproximadamente a 28° C en el lapso de 3 horas, tiempo durante el cual cristaliza el isómero E.

10 Se siembra la mezcla de reacción con una mezcla de los isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida (que contiene aproximadamente 30% en peso del isómero Z) y se mezcla a aproximadamente 28° C durante dos horas. Después de eso, se enfría la mezcla lentamente hasta 0° C tiempo durante el cual cristaliza el isómero Z.

15 Se filtra y se lava la mezcla dos veces con 60 ml de agua fría y se seca la torta de filtración. El rendimiento es de aproximadamente el 90% y la pureza está por encima del 99,5%.

Ejemplo 2. Mezcla de los isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida

20 Se carga un matraz con 180 ml de n-butanol, 120 g de 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído, 2,9 g de clorhidrato de metilamina, 110 g de N,N-dietilcianoacetamida y 4,3 ml de piperidina. Se eleva la temperatura mediante el uso de la separación del agua al vacío aproximadamente a 82° C y se calienta la mezcla de reacción a esta temperatura mediante separación del agua durante 5 horas. Se sigue la reacción mediante la utilización de HPLC.

25 Después de completar la reacción se añaden 180 ml de agua caliente a la mezcla de reacción y se añaden 12 ml de ácido sulfúrico fuerte.

Se enfría la mezcla de reacción a una temperatura de 75° C y se siembra con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida cruda (que contiene 70% en peso del isómero E). Después de la siembra se enfría la mezcla aproximadamente a 28° C en el lapso de 2 horas, tiempo durante el cual cristaliza el isómero E.

30 Se siembra la mezcla de reacción con una mezcla de los isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida (que contiene aproximadamente 30% en peso del isómero Z) y se mezcla aproximadamente a 28° C durante dos horas. Después de eso, se enfría la mezcla lentamente hasta 0° C tiempo durante el cual cristaliza el isómero Z.

35 Se filtra y se lava la mezcla dos veces con 100 ml de agua fría y se seca la torta del filtrado. El rendimiento es aproximadamente del 96% y la pureza está por encima del 99,5%.

Ejemplo 3. Mezcla de los isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida

40 Se carga un matraz con 100 ml de alcohol isoamílico (3-metil-butanol), 50 g de 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído, 2 g de clorhidrato de metilamina, 50 g de N,N-dietilcianoacetamida y 3 ml de piperidina. Se eleva la temperatura mediante separación del agua al vacío aproximadamente a 90° C y se calienta la mezcla de reacción a esta temperatura mediante separación del agua durante 3 horas. Se sigue la reacción mediante la utilización de HPLC.

45 Después de completar la reacción, se añaden 200 ml de agua caliente a la mezcla de reacción y se añade 1 ml de ácido sulfúrico fuerte.

50 Se enfría la mezcla de reacción a una temperatura de 75° C y se siembra con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida cruda (que contiene 70% en peso del isómero E). Después de la siembra de la mezcla, se enfría aproximadamente a 28° C en un lapso de 2 horas, tiempo durante el cual cristaliza el isómero E.

55 Se siembra la mezcla de reacción con una mezcla de los isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida (que contiene aproximadamente 30% en peso del isómero Z) y se mezcla aproximadamente a 28° C durante dos horas. Después de eso, se enfría la mezcla a 0° C tiempo durante el cual cristaliza el isómero Z.

Se filtra y lava la mezcla con 120 ml de agua fría y se seca la torta del filtrado. El rendimiento es de 77,58 g (93,1% del rendimiento teórico). La pureza medida por HPLC del producto está por encima del 99%.

Ejemplo 4. Mezcla de los isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida

60 Se carga un matraz con 100 ml de alcohol isoamílico (3-metil-butanol), 50 g de 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído, 2 g de clorhidrato de metilamina, 50 g de N,N-dietilcianoacetamida y 3 ml de piperidina. Se eleva la temperatura mediante la separación del agua al vacío aproximadamente a 89° C y se calienta la mezcla de reacción a esta temperatura mediante separación del agua durante 3 horas. Se sigue la reacción mediante la utilización de HPLC.

65

ES 2 382 896 T3

Después de completar la reacción se añaden 220 ml de agua caliente a la mezcla de reacción y se añade 1 ml de ácido sulfúrico fuerte.

5 Se enfría la mezcla de reacción a una temperatura de 75° C y se siembra con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida cruda (que contiene 70% en peso del isómero E). Después de la siembra de la mezcla se enfría aproximadamente a 28° C en el lapso de 2 horas, tiempo durante el cual cristaliza el isómero E.

10 Se siembra la mezcla de reacción con una mezcla de los isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida (que contiene aproximadamente 30% en peso del isómero Z) y se mezcla aproximadamente a 28° C durante dos horas. Después de eso, se enfría la mezcla a 0° C tiempo durante el cual cristaliza el isómero Z.

Se filtra y se lava la mezcla con 120 ml de agua fría y se seca la torta del filtrado. El rendimiento es de 79,0 g (94,8% del rendimiento teórico). La pureza medida por HPLC del producto está por encima del 99%.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la fabricación de E-N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida, que comprende:
- 5 a) la reacción de 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído con N,N-dietil-2-cianoacetamida en presencia de un catalizador en un alcohol C4 a C8 a presión reducida ya una temperatura de al menos 70° C;
- b) opcionalmente enfriar la mezcla resultante de la etapa a);
- 10 c) opcionalmente sembrar la mezcla resultante de la etapa a) o de la etapa b) con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que comprende al menos 60% del isómero E en peso en los cristales de siembra;
- d) enfriar la mezcla resultante de la etapa a) o la etapa b) o la etapa c) a una temperatura de 30° C o inferior;
- e) sembrar la mezcla enfriada de la etapa d) con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que comprende al menos 10% del isómero Z en peso en los cristales de la siembra;
- f) enfriar la mezcla de la etapa e) a una temperatura de 5° C o menos;
- 15 g) aislar el producto cristalizado a partir de la mezcla; y
- h) la conversión de la mezcla obtenida de los isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida en el isómero E de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alcohol C4 a C8 es n-butanol.
- 20 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde la presión reducida es una presión de 80 kPa o inferior.
4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la temperatura de reacción es de 70 a 105° C.
- 25 5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el catalizador contiene clorhidrato de metilamina y piperidina.
6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende la separación del agua de la mezcla de reacción durante la reacción.
- 30 7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la reacción se lleva a cabo en un período de tiempo de 45 minutos a 6 horas.
- 35 8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la mezcla de la etapa a) se enfría en una etapa b) a una temperatura de 70 a 75° C.
9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la mezcla de la etapa a) o de la etapa b) se siembra en una etapa c) con cristales de siembra que contienen de 65 a 100% en peso del isómero E.
- 40 10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la mezcla de la etapa a) o de la etapa b) o de la etapa c) se enfría en la etapa d) a una temperatura de 25 a 30° C.
- 45 11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la mezcla se enfría en la etapa f) a una temperatura de -5 a 5° C.
12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la mezcla se siembra en la etapa e) con cristales de siembra que contienen de 20 a 100% en peso del isómero Z.
- 50 13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la mezcla se convierte en la etapa h) en un polimorfo A cristalográficamente esencialmente puro del isómero E.
14. Un proceso para la fabricación de E-N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida, que comprende:
- 55 a) hacer reaccionar 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído con N,N-dietil-2-cianoacetamida en presencia de al menos una amina orgánica y / o su sal en n-butanol a una temperatura de 80 a 85° C;
- b) opcionalmente neutralizar la amina orgánica y / o enfriar la mezcla resultante a una temperatura de 70 a 75° C;
- c) opcionalmente sembrar la mezcla resultante de la etapa b) con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que contiene de 60 a 100% del isómero E en peso en los cristales de la siembra;
- 60 d) enfriar la mezcla resultante de la etapa c) a una temperatura de 25 a 30° C;
- e) sembrar la mezcla enfriada de la etapa d) con N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida que contiene de 10% a 100% del isómero Z en peso en los cristales de la siembra;
- f) enfriar la mezcla de la etapa e) a una temperatura de -5 a 5° C;
- g) aislar el producto cristalizado a partir de la mezcla; y
- 65 h) convertir la mezcla obtenida de los isómeros E y Z de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida en

el isómero E de N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida.

- 5 15. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que contiene E-N,N-dietil-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)acrilamida y un portador farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho proceso el proceso de fabricación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.