

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 793**

51 Int. Cl.:  
**C07D 211/52** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)  
**A61P 1/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07866264 .0**  
96 Fecha de presentación: **24.12.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2132175**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **Proceso para la preparación de loperamida**

30 Prioridad:  
**28.12.2006 ES 200700030**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.10.2012**

73 Titular/es:  
**Institut Univ. de Ciència i Tecnologia, S.A.**  
**C. Álvarez de Castro, 63**  
**08100 Mollet del Vallès, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:  
**ESTÉVEZ COMPANYY, Carles;**  
**BAYARRI FERRER, Navidad;**  
**CASTELLS BOLIART, Josep y**  
**ECHEVERRÍA BEISTEGUI, Begoña**

74 Agente/Representante:  
**No consta**

ES 2 387 793 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 preparación de loperamida

- 5 La presente invención se refiere al campo de los disolventes inertes útiles para llevar a cabo reacciones químicas y más concretamente a la preparación de loperamida utilizando glicerol formal como disolvente.

## ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

- 10 Una adecuada selección del disolvente en las diferentes etapas de síntesis o de purificación puede mejorar el rendimiento del principio activo o determinar características tales como la forma cristalina del mismo, la pureza y la solubilidad. Por tanto, el disolvente es un parámetro crítico en la obtención de fármacos. Además, el nivel de disolventes residuales en el producto final debe reducirse hasta una cantidad aceptable que cumpla las especificaciones del producto conforme a los requisitos de seguridad. La directriz de disolventes residuales (CPMP/ICH/283/95) y las ampliaciones posteriores establecen una clasificación y unos límites en los disolventes residuales basados en consideraciones de seguridad.

- 15 Algunos disolventes conocidos pueden producir toxicidades inaceptables o tener efectos medioambientales altamente perjudiciales, por lo que deben evitarse en la producción tanto del principio activo como del producto farmacéutico final. Entre este tipo de disolventes se encuentran el tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano y 1,1,1-tricloroetano.

- 20 Otros disolventes asociados con un nivel de toxicidad inferior deben limitarse para proteger a los pacientes de potenciales efectos secundarios. Entre estos disolventes se encuentran el xileno, tolueno, metanol, hexano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), diclorometano, cloroformo, y acetonitrilo.

- 25 Entre los disolventes considerados menos tóxicos se encuentran la acetona, el etanol, el alcohol isopropílico (IPA), el acetato de etilo, el dimetilsulfóxido (DMSO), el éter etílico, la metiletilcetona (MEC), la metilisobutilcetona (MIBC), el propanol y el tetrahidrofurano (THF). Estos disolventes deben utilizarse cuando su uso esté justificado por el procedimiento o las características del producto.

- 30 Aunque debido a su inferior toxicidad, los disolventes pertenecientes al tercer grupo mencionado anteriormente son los preferidos, deben seguir utilizándose de acuerdo con la legislación vigente que establece los parámetros que permiten minimizar su impacto tanto sobre la salud humana como sobre el medio ambiente. De este modo, tomando como ejemplo la MIBC, puesto que es uno de los disolventes más ampliamente utilizados en la industria química debido, entre otras razones, a su facilidad para solubilizar compuestos orgánicos y de ser eliminado del medio por evaporación, se puede observar que su utilización lleva asociada algunos riesgos. La peligrosidad intrínseca de la MIBC se refleja esencialmente en sus propiedades físicas (P. eb.: 117-118 °C; Pv: 15 mmHg (20 °C)) y toxicológicas (LD<sub>50</sub> (oral ratas): 2.1 g/kg), de tal forma que la legislación europea ha establecido valores límite ambientales y biológicos indicativos. En consecuencia, la legislación española ha incluido la MIBC en la lista general de valores límite ambientales de exposición profesional, estableciendo un valor de exposición diaria (VLA-ED) de 83 mg/m<sup>3</sup> y un valor de exposición de corta duración (VLA-EC) de 208 mg/m<sup>3</sup>. La MIBC presenta las siguientes frases de riesgo R: 11-20-36/37-66 ("Fácilmente inflamable. Nocivo por inhalación. Irrita los ojos y las vías respiratorias. La exposición repetida puede provocar sequedad o formación de grietas en la piel"). Desde el punto de vista de la seguridad, la MIBC exhibe las siguientes frases S: 9-16-29 ("Consérvese el recipiente en lugar bien ventilado. Conservar alejado de toda llama o fuente de chispas - No fumar. No tirar los residuos por el desagüe"). Los códigos de peligrosidad de la "National Fire Protection Association" (NFPA), puntúa con un 3 la inflamabilidad de la MIBC y con un 2 su peligrosidad sobre la salud humana.

- 35 40 45 50 En el desarrollo de un principio activo farmacéutico, el objetivo inicial es encontrar una o varias rutas sintéticas que permitan obtener el compuesto de interés con un rendimiento aceptable. Esto conlleva utilizar condiciones de reacción, incluidos los disolventes, que permitan conseguir dicho objetivo a escala de laboratorio. Además, deben tenerse en cuenta otros aspectos adicionales (por ejemplo, limitación de disolventes para cumplir con los requisitos del producto farmacéutico, de seguridad y medioambientales), en una posterior etapa de optimización del proceso y, especialmente, en su escala industrial.

- 55 60 De este modo, en general, resulta de alto interés para la industria farmacéutica identificar y utilizar disolventes alternativos que permitan minimizar los problemas asociados a los disolventes habitualmente empleados en procedimientos conocidos de preparación de principios activos.

Los documentos US3.884.916 y WO99/03457 describen procesos para la preparación de loperamida en 4-metilpentanona, donde el producto resultante se purifica mediante recristalización en tolueno y acetona. Zhengming Chen et al. describen procesos para la preparación de loperamida en DMF (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 5275-5279).

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 Sorprendentemente, se ha encontrado que el glicerol formal permite llevar a cabo reacciones de obtención de principios activos farmacéuticos en condiciones altamente seguras y no contaminantes. De este modo, el producto final, además de cumplir sobradamente con los requisitos de seguridad exigidos por la normativa existente debido a su baja toxicidad, presenta diversas ventajas adicionales.

10 El glicerol formal es una mezcla de dos isómeros, el 4-hidroximetil-1,3-dioxolano y el 5-hidroxi-1,3-dioxano. Estos dos isómeros están presentes en una proporción constante del 40% y 60%, respectivamente. El glicerol formal es muy estable tanto bajo condiciones neutras como básicas y es inerte frente a los productos solubilizados que sean compatibles con las funciones alcohol y acetal. En medio ácido fuerte puede descomponerse liberando formaldehído y glicerol. Para evitar su descomposición es preferible que el pH del medio sea superior a 4. Es totalmente miscible en éter, acetona, aceites esenciales, alcoholes y agua. Además, es prácticamente inodoro, presenta una muy baja toxicidad y es moderadamente biodegradable. Se conoce el uso del glicerol formal en áreas de la técnica como en la industria de la fundición y de fabricación de productos de uso doméstico, tintas y pinturas. En el campo farmacéutico y veterinario se ha utilizado como excipiente o vehículo en la fabricación de productos tales como soluciones inyectables. Sin embargo, en el estado de la técnica no se menciona o sugiere nada relacionado con el uso del glicerol formal como disolvente inerte en reacciones químicas para la obtención o purificación de fármacos.

20 En la Tabla 1 se muestran las propiedades físico-químicas de la MIBC en comparación con las del glicerol formal. Los datos para la MIBC han sido obtenidos a partir de la Ficha Internacional de Seguridad Química publicada por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Los datos para el glicerol formal han sido obtenidos a partir de la ficha de seguridad más reciente del fabricante de referencia.

25 Se puede observar que los puntos de ebullición y de inflamación del glicerol formal son aproximadamente 80°C superiores a los de la MIBC y que la presión de vapor del glicerol formal es inferior a la de MIBC, lo cual favorece un menor riesgo por exposición. Además, el glicerol formal presenta un mejor perfil toxicológico como lo demuestra la ausencia de frases R y de valores límite ambientales, así como una dosis letal por ingestión en ratas cinco veces superior. La menor inflamabilidad del glicerol formal, como indican los códigos de riesgo de la NFPA, ofrece ventajas  
30 en relación a la seguridad de su manipulación en planta química.

Tabla 1. Propiedades de la MIBC y del glicerol formal

PROPIEDAD	MIBC	GLICEROL FORMAL
Color	Líquido incoloro	Líquido incoloro
Olor	Olor característico	Líquido inodoro
Punto de ebullición (°C)	117-118	192-193
Punto de inflamación (°C)	18	98
Punto de auto-inflamación (°C)	449	>400
Límites de explosividad (% v/v)	1.7 – 7.6	No disponible
Presión de vapor (mmHg)	15 (exp., 20°C)	0.13 (calc., 25°C)
Densidad (25°C, g/mL):	0,801	1,203
Solubilidad en H <sub>2</sub> O (g/L)	20	Miscible en todas proporciones
LD <sub>50</sub> (oral, ratas, g/kg)	2.1	10
VLA-ED	83 mg/m <sup>3</sup> 20 ppm	No disponible

PROPIEDAD	MIBC	GLICEROL FORMAL
VLA-EC	208 mg/m <sup>3</sup> 50 ppm	No disponible
Frases R	11-20-36/37-66	Ninguna
Frases S	9-16-29	Ninguna
Indices NFPA	Salud: 2	Salud: 1
	Inflamabilidad 3	Inflamabilidad 1
	Reactividad: 0	Reactividad: 0

Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del principio activo farmacéutico, loperamida o una sal de adición de ácido de la misma, donde la reacción de obtención de dicho principio activo se lleva a cabo en glicerol formal como disolvente inerte, a un pH de reacción superior a 4. Como "disolvente inerte" se entiende que el glicerol formal actúa únicamente como disolvente sin intervenir en la reacción como reactivo, sin ser químicamente incompatible con ningún componente de la mezcla de reacción y sin descomponerse en las condiciones de reacción.

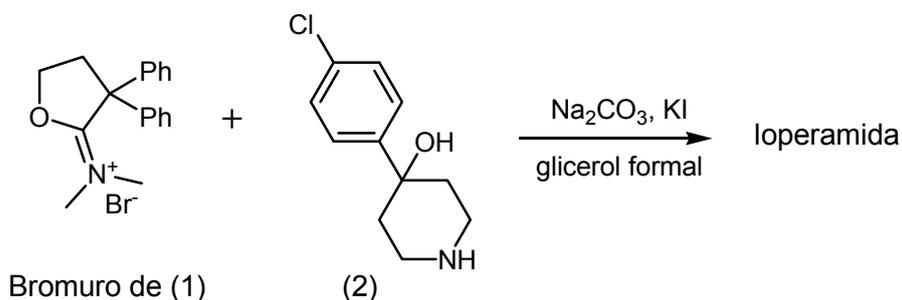
Entre las ventajas de la utilización del glicerol formal destaca que permite llevar a cabo la preparación de principios activos farmacéuticos en condiciones más seguras, no contaminantes y con elevados rendimientos. Así, debido a que tiene un punto de ebullición elevado, se pueden llevar a cabo reacciones a temperaturas altas, con lo cual se puede lograr acelerar la reacción o incluso optimizar dichas reacciones que a menores temperaturas casi no avanzan. No obstante, se ha encontrado que el glicerol formal permite llevar a cabo reacciones que proceden comparativamente de manera más rápida que en otros disolventes incluso a temperaturas inferiores. Asimismo, su alto punto de inflamabilidad permite operar a nivel industrial de manera segura y llevar a cabo operaciones tales como la filtración a una temperatura superior a la temperatura ambiente o manipular el disolvente o productos húmedos de disolvente sin peligro de inflamabilidad.

En una realización preferida, la preparación del principio activo farmacéutico se lleva a cabo mediante una reacción de sustitución nucleofílica. Preferentemente la reacción de sustitución nucleofílica es del tipo SN2.

En otra realización preferida, el proceso para la preparación de loperamida o una sal de adición de ácido de la misma, comprende la reacción de una sal apropiada de dimetil(tetrahydro-3,3-difenil-2-furiliden)amonio (1), preferentemente un haluro y más preferentemente bromuro, con 4,4-clorofenil-4-hidroxipiperidina (2) o una sal de adición de ácido de la misma, como por ejemplo el clorhidrato.

El esquema 1 muestra el procedimiento de obtención de loperamida según la presente invención.

Esquema 1:



En una realización más preferida, la reacción de obtención de loperamida se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 40 y 70 °C, preferiblemente entre 55 y 65 °C. En otra realización preferida el glicerol formal está presente en una cantidad comprendida entre 3 y 10 ml por cada gramo de 4,4-clorofenil-4-hidroxipiperidina. Más preferiblemente la cantidad de glicerol formal está comprendida entre 3 y 5 ml, lo que resulta ventajoso ya que trabajando a concentraciones altas se aumenta la productividad.

Una de las ventajas de utilizar el glicerol formal en la preparación de loperamida es que permite llevar a cabo la reacción de manera considerablemente más rápida en comparación con otros disolventes, incluso a temperaturas inferiores. En particular, pueden alcanzarse tiempos de reacción inferiores a 3 h.

Otra de las ventajas de la utilización del glicerol formal en el procedimiento de preparación de loperamida según la presente invención es que el crudo del principio activo puede separarse fácilmente de las sales sólidas obtenidas por centrifugación. Particularmente, una centrifugación a 40°C permite aislar el producto con un buen rendimiento y una buena pureza. Aumentar el intervalo de temperatura habitual al que se puede filtrar la loperamida resulta especialmente ventajoso para la purificación de determinadas impurezas que no son solubles a una temperatura inferior, sin necesidad de aumentar la dilución.

Adicionalmente, la utilización del glicerol formal permite llevar a cabo la purificación posterior de la loperamida sin la utilización de determinados disolventes orgánicos polares, tal como el tolueno y la acetona utilizados en el procedimiento clásico, descrito en la patente US 3.884.916.

La Tabla 2 muestra los valores de diferentes parámetros de reacción para la obtención de loperamida según el procedimiento clásico en comparación con los correspondientes al procedimiento de la presente invención.

Tabla 2

	Síntesis clásica	Síntesis alternativa
<b>Disolvente</b>	MIBC	Glicerol formal
<b>Reactivos bromuro de (1) (2)</b>	1 eq	1 eq
<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	1,10 eq	1,10 eq
	2,60 eq	1,10 eq
<b>Tiempo</b>	Destilación + 15h	2h
<b>Temperatura</b>	120 °C	60 °C
<b>Purificación</b>	IPA(HCl)/Tolueno/ Acetona	IPA(HCl)/H <sub>2</sub> O

A pesar de que en el procedimiento clásico se obtiene un rendimiento del 80% frente al 67% obtenido por el procedimiento de la presente invención, éste último presenta las ventajas de requerir menos equivalentes de base y de ser económicamente mucho más rentable al disminuirse significativamente el tiempo y la temperatura de reacción.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán tras el examen de la descripción o se pueden aprender a partir de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

#### EJEMPLOS

##### Ejemplo 1: Preparación del clorhidrato de 4-[4-(4-difenil)-4-hidroxipiperidino]-N,N-dimetil-2,2-difenilbutiramida (loperamida)

Se pesaron 0,111 g ( $5,2 \cdot 10^{-4}$  moles, 1 eq) de 4,4-clorofenil-4-hidroxipiperidina, 0,062 g ( $5,8 \cdot 10^{-4}$  moles, 1,11 eq) de carbonato sódico, 0,0009 g (0,24% en peso) de yoduro potásico y se disolvieron en 0,5 mL de glicerol formal. Se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos. Seguidamente se añadieron 0,2089 g ( $6,03 \cdot 10^{-4}$  moles, 1,15 eq) de bromuro de N,N-dimetil-(3,3-difeniltetrahydro-2-furiliden)amonio y se calentaron a 60°C. A las 2 horas de reacción, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El crudo se centrifugó a 18000 rpm y 40°C durante 30 minutos. Se separaron las dos fases. Al sobrenadante se añadió 0,65 mL de isopropanol saturado de ácido clorhídrico ( $7,8 \cdot 10^{-4}$  moles de HCl, 1,5 eq) agitando durante 20 minutos. A continuación se adicionó 1 mL de H<sub>2</sub>O agitando durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se centrifugó a 9000 rpm a 21°C durante 1 hora y se eliminó el sobrenadante. Se lavó con agua. El sólido obtenido se decantó y se secó al vacío. Se obtuvo un sólido blanco correspondiente al compuesto del título. Rendimiento: 67 %. Rf (AcNH<sub>4</sub>/Dioxano/MeOH; 20/40/40) = 0,86. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,7 (1H, s, OH), 7,3-7,5 (14 H, m, Ar), 3 (1H, s, CH<sub>3</sub>), 2,36 (2H, t, CH<sub>2</sub>, J=6 MHz), 2,25 (2H, t, CH<sub>2</sub>, J=6 MHz), 14,94 (4H, t, J=6 MHz).

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Procedimiento para la preparación de loperamida o una sal de adición de ácido de la misma, caracterizado porque la reacción de obtención de dicha loperamida o sal de adición de ácido de la misma se lleva a cabo en glicerol formal como disolvente inerte a un pH de reacción superior a 4.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la reacción de haluro de dimetil(tetrahydro-3,3-difenil-2-furiliden)amonio con 4,4-clorofenil-4-hidroxipiperidina o una sal de adición de ácido de la misma.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho haluro de dimetil(tetrahydro-3,3-difenil-2-furiliden)amonio es bromuro de dimetil(tetrahydro-3,3-difenil-2-furiliden)amonio.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base en una cantidad de entre 1 y 1,2 equivalentes respecto a la 4,4-clorofenil-4-hidroxipiperidina.
- 20 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 40 y 70°C.
- 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la temperatura está comprendida entre 55 y 65°C.
- 25 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el glicerol formal está en una cantidad comprendida entre 3 y 10 ml por cada gramo de 4,4-clorofenil-4-hidroxipiperidina.