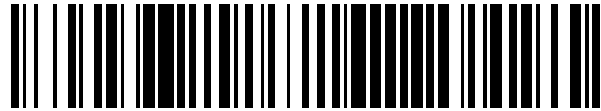


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 027**

51 Int. Cl.:

C07D 209/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2006 E 06780542 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1907377**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de almotriptano**

30 Prioridad:

25.07.2005 IN CH09932005

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

26.12.2013

73 Titular/es:

**MYLAN LABORATORIES LIMITED (100.0%)
Plot No. 34A, ANRICH Industrial Estate, Bollaram,
Jinnaram Mandal
Medak 502325 AP, IN**

72 Inventor/es:

**CHAVA, SATYANARAYANA;
GORANTLA, SEETA RAMANJENEYULU;
CHAVAKULA, RAMDAS y
KONUDULA, BABU RAO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 436 027 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).

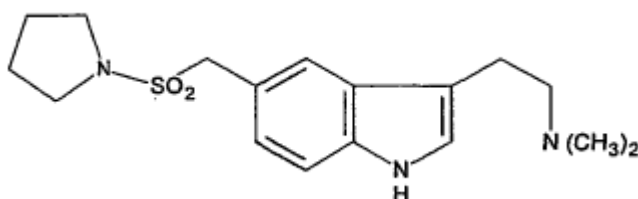
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de almotriptano

5 La presente invención se refiere a 1-[[[3-[2-dimetilamino) etil]-1H-indol-5-il]-metil] sulfonyl] pirrolidinona (almotriptano) y sus sales farmacéuticamente aceptables, a un procedimiento para su preparación que utiliza la novedosa sal de salicilato de la 1-[[[3-2-(dimetil amino) etil]-1H-indol-5-il]-metil] sulfonyl] pirrolidinona

Antecedente de la invención

1-[[[3-[2-(dimetilamino) etil]-1H-indol-5-il]-metil] sulfonyl] pirrolidinona (almotriptano) tiene la fórmula que se proporciona a continuación

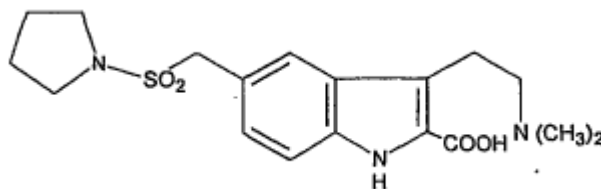


10

Almotriptano

Almotriptano es un agonista selectivo de 5-HT_{1B/1D} utilizado como tratamiento para el dolor de cabeza por migraña, muestra una afinidad elevada y específica por los receptores de 5-HT_{1B/1D} en los vasos craneales, pero mala afinidad por los receptores de 5-HT_{1A} y 5-HT₇ en las arterias periféricas y por tanto produce menos efectos secundarios de hipertensión debidos a una acción sobre el sistema nervioso central y otros efectos secundarios.

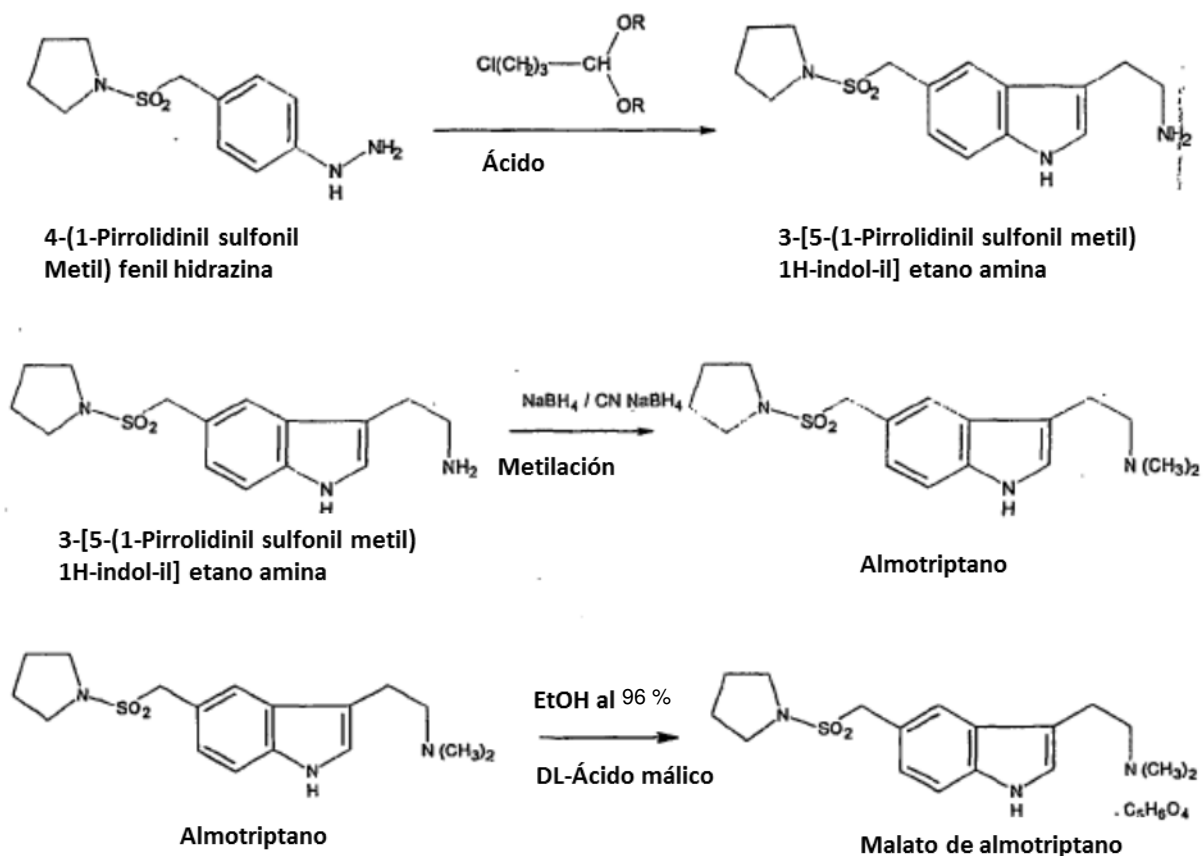
15 La patente de los Estados Unidos N° 5.565.447 da a conocer almotriptano, sus sales de adición de ácido y el procedimiento para la preparación. El procedimiento dado a conocer implica la decarboxilación de un ácido carboxílico (Fórmula -I) en un disolvente orgánico inerte, en presencia de derivados de cobre como catalizador.

**Fórmula -I**

20 El procedimiento dado a conocer implica la purificación cromatográfica en columna con gel de sílice con cloruro de metileno:etanol:hidróxido de amonio (60:8:1) como eluyente. La patente de los Estados Unidos da a conocer además que el almotriptano se puede convertir en sales de adición de ácido con ácidos en disolventes adecuados. Las sales de adición de ácido adecuadas dadas a conocer son las derivadas de ácidos inorgánicos; por ejemplo ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

25 La patente española N° 2.084.560 da a conocer la conversión de almotriptano en sus sales de adición de ácido derivadas de ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos del tipo malato, tartrato, succinato o clorhidrato. El procedimiento implicado para la preparación del DL-malato es mediante salificación con ácido DL-málico en etanol al 96 %.

30 El documento de divulgación de investigación (1998) 412 da a conocer la ruta sintética para la preparación de almotriptano mediante una secuencia de reacciones que se inician a partir de anilinas 4-sustituidas (Esquema-1). Se ha descrito también en Tetrahedron, 57 (2001) 1041 – 1048 el procedimiento para la preparación de almotriptano. Los procedimientos dados a conocer dan como resultado almotriptano cuya pureza no se menciona.



Esquema-1

En los procedimientos de la técnica anterior anteriormente mencionados se consigue malato de almotriptano con una pureza farmacéuticamente aceptable mediante la salificación de almotriptano puro con ácido málico

- 5 Se ha observado que las sales de almotriptano farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de almotriptano con menor pureza no cumplen con la calidad farmacéuticamente aceptable. Existe por tanto una necesidad no satisfecha de proporcionar un procedimiento industrialmente factible para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de almotriptano a partir de almotriptano impuro sin la purificación en cromatografía en columna tal como se ha descrito en la técnica anterior.
- 10 Para superar el problema los inventores han intentado preparar sales de almotriptano farmacéuticamente aceptables a través de sales de adición de ácido de almotriptano a partir de almotriptano sin tener en cuenta su pureza.

Los inventores han encontrado de forma sorprendente que cuando se hace reaccionar el almotriptano impuro con ácidos hidroxibenzoicos tales como ácido 2-hidroxibenzoico (ácido salicílico) y ácido 4-hidroxibenzoico, se forma selectivamente la correspondiente sal de adición de ácido, dejando atrás otras sustancias e impurezas relacionadas que son de otra forma difíciles de eliminar mediante procedimientos convencionales. Las sales del ácido hidroxibenzoico de almotriptano se convierten adicionalmente en sales de almotriptano farmacéuticamente aceptables con una pureza aceptable.

Resumen de la invención:

20 El objetivo principal de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de almotriptano y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de almotriptano y/o sus sales farmacéuticamente aceptables utilizando sales de almotriptano del ácido hidroxibenzoico.

De acuerdo con la presente invención, almotriptano y sus sales farmacéuticamente aceptables se preparan

- 25 i) convirtiendo el almotriptano impuro en sus sales del ácido hidroxibenzoico
 (ii) neutralizando las sales del ácido hidroxibenzoico y aislando almotriptano e iii) convirtiendo almotriptano en sus sales farmacéuticamente aceptables

Descripción detallada de la invención:

De esta manera, de acuerdo con la presente invención, la preparación de almotriptano y sus sales farmacéuticamente aceptables, comprende las siguientes etapas:

- 5 i. La metilación de 3-[5-(1-pirrolidinil sulfonil metil) 1H-indol-il] etano amina con formaldehído y borohidruro de sodio da como resultado almotriptano bruto
 ii. El tratamiento de almotriptano bruto con un ácido hidroxibenzoico da como resultado la sal de adición del ácido hidroxibenzoico de almotriptano
 iii. Conversión de la sal de adición de ácido hidroxibenzoico de almotriptano en almotriptano
 iv. Salificación de almotriptano en sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 En una realización específica, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de almotriptano y sus sales farmacéuticamente aceptables, que implica,

- 15 i. Disolución de 3-[5-(1-pirrolidinil sulfonil metil) 1H-indol-il] etano amina en metanol
 ii. Adición lenta simultánea de solución de formaldehído en metanol seguida por una solución acuosa de borohidruro de sodio a una temperatura de 0 a 15 °C, preferentemente a 5 a 10 °C, durante un periodo de 1 h a 6 h, preferentemente durante 2 h a 4 h
 iii. Acidificación de la masa de la reacción con ácido clorhídrico
 iv. Neutralización con carbonatos alcalinos, bicarbonatos alcalinos tales como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, preferentemente con carbonato de sodio,
 v. Eliminación del metanol por debajo de 60 °C a vacío,
 20 vi. Lavado de la masa de reacción con acetato de etilo,
 vii. Ajuste del pH a 9,0 a 12,0 con carbonato alcalino, preferentemente carbonato de potasio,
 viii. Separación de las capas, y la capa orgánica se concentró a presión reducida para conseguir el residuo bruto de almotriptano.

Hacer reaccionar adicionalmente el residuo bruto de almotriptano resultante con ácido hidroxibenzoico

- 25 i. Disolver el residuo en un alcohol de cadena corta tal como metanol, etanol, propanol o una de sus mezclas,
 ii. Añadir el ácido hidroxibenzoico directamente o como solución en un alcohol de cadena corta,
 iii. Mantener la mezcla de reacción a 35 °C a temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente 30 min a 2 h
 iv. Enfriar la mezcla de reacción a de 10 a 35 °C
 30 v. El aislamiento del producto precipitado y el secado del producto a 40 a 90 °C, preferentemente a 50 a 75 °C, da como resultado el almotriptano bruto como una sal de adición de ácido hidroxibenzoico.

- Las sales de adición de ácido hidroxibenzoico de almotriptano preparadas (tanto el ácido 2-hidroxibenzoico como el ácido 4-hidroxibenzoico) son novedosas, se identificaron y caracterizaron mediante análisis químico, IR, RMN y datos de masa espectral. La sal de adición de ácido hidroxibenzoico de almotriptano se convirtió adicionalmente en almotriptano mediante

- 35 i. Neutralización del ácido hidroxibenzoico de almotriptano con una base tal como aminas orgánicas, hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, bicarbonatos alcalinos y amoníaco, en una mezcla de agua y disolvente inmiscible en agua,
 ii. Separación de las capas,
 40 iii. Lavado de la capa orgánica con agua,
 iv. La concentración la capa orgánica a vacío da como resultado almotriptano

El almotriptano obtenido se convierte adicionalmente en las sales de almotriptano farmacéuticamente aceptables por

- 45 i. Disolución del almotriptano en un alcohol tal como metanol, etanol y propanol
 ii. Tratamiento con carbón activado,
 iii. Salificación con un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, tal como ácido maleico, ácido DL-málico y ácido tartárico,
 iv. Aislamiento de la sal precipitada mediante procedimientos convencionales,
 v. Secado del producto a 40 °C a 100 °C, preferentemente a 50 a 80 °C, para dar como resultado las correspondientes sales de adición de ácido de almotriptano en forma pura.

- 50 Se puede preparar la 3-[5-(1-Pirrolidinil sulfonil metil) 1H-indol-il] etano amina mediante los procedimientos de la técnica anterior.

La invención se ilustra adicionalmente con unos pocos ejemplos no limitantes

Ejemplo de Referencia-1. Preparación de malato de almotriptano (preparado a partir de almotriptano bruto)

Se disolvió almotriptano bruto (10 g, pureza del 87,39 %) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la masa

de reacción durante 15 min para la disolución completa. Se añadió una solución de ácido málico (4,6 g en 21 ml de etanol) a la solución anterior durante 30 min a temperatura ambiente. Se elevó la temperatura de la masa de reacción hasta la temperatura de reflujo y se mantuvo durante aproximadamente 1 h a esta temperatura. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se mantuvo durante aproximadamente 2,0 h. El material precipitado se filtró y se lavó con 15 ml de etanol.

El material se secó a vacío a 70-75 °C hasta peso constante.

Peso seco: 9,2 g; Pureza: 97,34 % (mediante HPLC)

Ejemplo de Referencia-2: Preparación de oxalato de almotriptano

Se disolvió almotriptano bruto (10 g, pureza del 92,5 %) en etanol (60 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la masa de reacción durante 15 min para la disolución completa. Se añadió una solución de ácido oxálico (4,0 g en 15 ml de etanol) a la solución anterior durante 30 min a temperatura ambiente. La temperatura de la masa de reacción se aumentó hasta la temperatura de reflujo y se mantuvo durante aproximadamente 6 h. La masa de reacción se enfrió lentamente a 0 °C y se mantuvo durante aproximadamente 1 h a 0 ± 3 °C. El material precipitado se filtró y se lavó con 15 ml de etanol. El producto se secó a 70-75 °C a vacío hasta peso constante.

Peso seco: 5,0 g; Pureza: 93,05 % (mediante HPLC)

Ejemplo de Referencia-3: Preparación de malato de almotriptano a partir de oxalato de almotriptano

Se suspendió oxalato de almotriptano (10 g) en acetato de etilo disuelto (250 ml). Se añadió una solución acuosa de amoníaco (100 ml) durante un periodo de 30 min. La masa se mantuvo durante 30 min y se dejó sedimentar. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se eliminó mediante destilación a vacío a una temperatura por debajo de 50 °C. Se añadió metanol (40 ml) a la masa, se agitó a temperatura ambiente hasta conseguir una solución transparente. Se añadió lentamente una solución de ácido DL-Málico (3,6 g en 20 ml de metanol) durante 30 min. La temperatura de la masa de reacción se aumentó hasta la temperatura de reflujo y se mantuvo durante 1 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se mantuvo a 25 – 35 °C durante 3 h. El producto precipitado se filtró y se lavó con metanol (20 ml). El producto se secó a una temperatura de 70 -75 °C hasta peso constante.

Peso seco de malato de almotriptano: 4,4 g; Pureza: 94,08 % (mediante HPLC)

Ejemplo-4: Preparación de 2-hidroxibenzoato de almotriptano (salicilato)

Se disolvió almotriptano bruto (10 g, pureza 87,39 %) en etanol (50 ml a temperatura ambiente). Se agitó la masa de reacción durante 15 min hasta disolución completa. Se añadió una solución de ácido salicílico (5,3 g en 20 ml de etanol) a la solución anterior durante 30 min a temperatura ambiente. La temperatura de la masa de reacción se aumentó hasta la temperatura de reflujo y se mantuvo durante aproximadamente 1 h a esta temperatura. La masa de reacción se enfrió lentamente a la temperatura ambiente y se mantuvo durante aproximadamente 2,0 h. El material precipitado se filtró y se lavó con 20 ml de etanol.

Se secó el material a 70-75 °C a vacío hasta peso constante

Peso seco: 11,5 g, Pureza: 99,22 % (mediante HPLC)

Ejemplo-5: Preparación de malato de almotriptano a partir de 2-hidroxibenzoato de almotriptano (salicilato)

Se suspendió salicilato de almotriptano (10 g) en una mezcla de agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) a una temperatura de 25 – 30 °C. Se añadió una solución acuosa de amoníaco (25 ml) a la suspensión durante un periodo de 30 min. La masa se mantuvo durante 30 min y se dejó sedimentar. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se combinó y se lavó con agua (2 x 50 ml) y el acetato de etilo se eliminó mediante destilación a vacío a una temperatura por debajo de 50 °C. El producto bruto se disolvió en metanol (20 ml), se agitó a temperatura ambiente para conseguir una solución transparente. La capa orgánica se trató con carbón activo (1 g) durante 30 min a 25 – 30 °C y se filtró la masa a través de un lecho hyflow. El lecho hyflow se lavó con metanol (5 ml). Se añadió lentamente al filtrado transparente una solución de ácido málico (3,2 g en 15 ml) durante 30 min y se mantuvo la masa a temperatura de reflujo durante 1 h. La masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se mantuvo a 25 – 35 °C durante 3 h. El producto precipitado se filtró y se lavó con metanol enfriado (60 ml). El producto se secó a una temperatura de 70 – 75 °C hasta peso constante.

El peso seco de malato de almotriptano es 9,0 g, Pureza: 99,81 % (mediante HPLC)

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de almotriptano, sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, que comprende las siguientes etapas,
 - 5 i. La metilación de 3-[5-(1-pirrolidinil sulfonil metil) 1H-indol-il] etano amina con formaldehído y borohidruro de sodio da como resultado almotriptano bruto
 - ii. El tratamiento de almotriptano bruto con un ácido hidroxibenzoico da como resultado una sal de adición de ácido hidroxibenzoico de almotriptano
 - 10 iii. Conversión de una sal de adición de ácido hidroxibenzoico de almotriptano en almotriptano
 - iv. Salificación de almotriptano a sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la metilación se lleva a cabo mediante formaldehído y borohidruro de sodio
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido hidroxibenzoico es ácido 2-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico o una de sus mezclas
- 15 4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que las sales de almotriptano farmacéuticamente aceptables son malato, maleato o tartrato
5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que la sal de almotriptano farmacéuticamente aceptable es malato de almotriptano
6. Sal de 2-hidroxibenzoato de almotriptano
- 20 7. Sal de 4-hidroxibenzoato de almotriptano
8. Un procedimiento para la preparación de almotriptano, sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, que comprende las siguientes etapas.
 - i. El tratamiento de almotriptano bruto con un ácido hidroxibenzoico da como resultado la sal de adición de ácido hidroxibenzoico de almotriptano
 - 25 ii. Conversión de la sal de adición de ácido hidroxibenzoico de almotriptano en almotriptano
 - iii. Salificación de almotriptano a sus sales farmacéuticamente aceptables
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que el almotriptano bruto se obtiene a partir de las sales de adición de ácido de almotriptano
- 30 10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el ácido hidroxibenzoico es ácido 2-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico o una de sus mezclas.