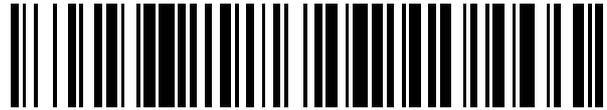


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 133**

51 Int. Cl.:

C07D 333/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2010 E 10162440 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2386549**

54 Título: **Proceso para preparar (S)-(+)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propilamina mediante el uso de un compuesto de metilhidroxilaminopropanol ópticamente activo como intermedio**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2014

73 Titular/es:

**SCI PHARMATECH, INC. (100.0%)
Hai-Hu-Tsun Lu-Chu-Hsiang
Taoyuan, TW**

72 Inventor/es:

**CHEN, BO-FENG;
LU, FENG-JU;
YEH, JINUN-BAN y
WONG,, WEICHYUN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 471 133 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 preparar (S)-(+)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propilamina mediante el uso de un compuesto de metilhidroxilaminopropanol ópticamente activo como intermedio

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

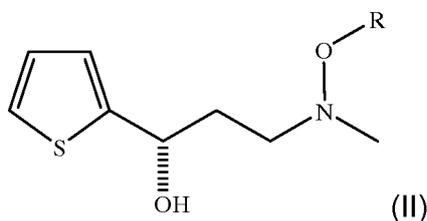
La presente invención se refiere a un proceso para preparar (S)-(+)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propilamina y sus sales farmacéuticamente aceptables con un exceso enantiomérico (ee) elevado y una pureza química elevada mediante el uso de compuestos quirales como intermedios.

2. Descripción de la técnica relacionada

La sal de hidrocloruro de (S)-(+)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propilamina (Duloxetina - marca comercial) se usa como antidepresivo para la terapia médica. Existen diversos procesos para preparar Duloxetina. Por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 7.538.232 describe un proceso para la preparación de Duloxetina haciendo reaccionar (S)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol y 1-fluoronaftaleno con hidróxido potásico en un sistema de disolventes mezclados (es decir, DMSO y tolueno) para conservar la integridad quiral. Sin embargo, debido a los diferentes tipos de disolventes orgánicos usados en el proceso para la preparación de Duloxetina, se incrementa el coste del tratamiento posterior. Además, el uso de disolventes orgánicos mezclados es desventajoso para la protección medioambiental. Por lo tanto, todavía existe la necesidad de proporcionar un proceso para preparar Duloxetina quiral.

Sumario de la invención

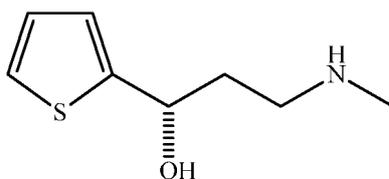
La presente invención proporciona un proceso simple y seguro para preparar Duloxetina con una pureza y calidad elevadas. En particular, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (II) usado en un proceso para preparar Duloxetina



en la que R es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o arilo C₆₋₁₀, y la configuración absoluta de un centro quiral del mismo es S.

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (II) como intermedio en la preparación de (S)-(+)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propilamina (Duloxetina). El proceso se define en la reivindicación 1.

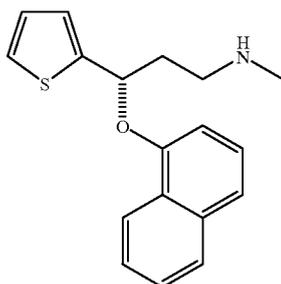
En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar (S)-(+)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propilamina (Duloxetina) con un rendimiento superior y un coste inferior mediante el uso de (S)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol, que tiene una estructura de fórmula (III) y se produce a partir del intermedio de fórmula (II).



III

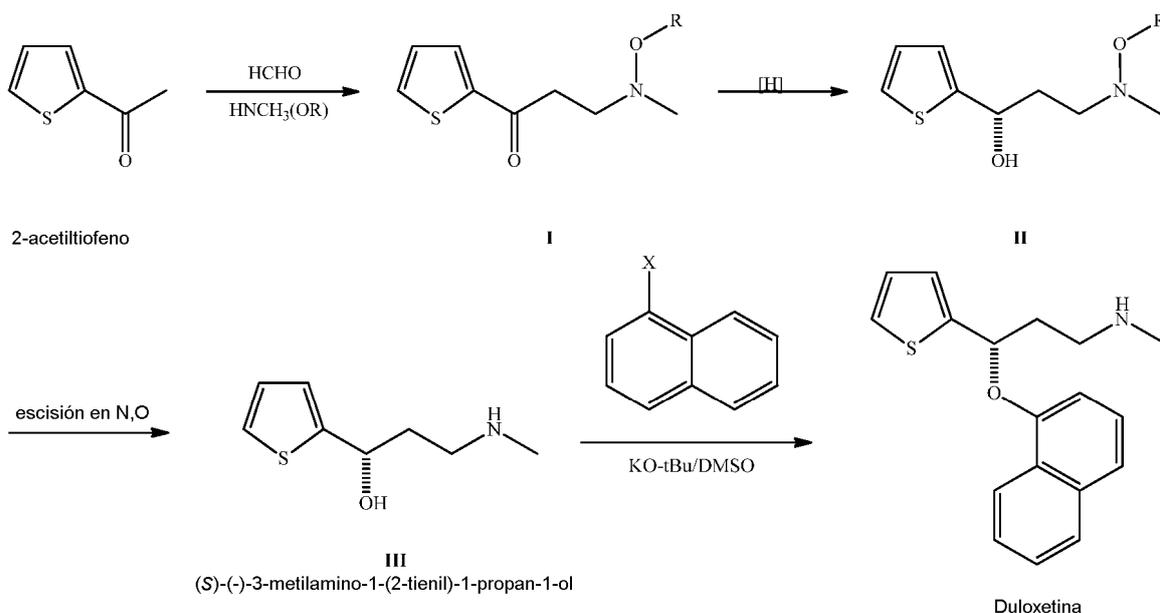
(S)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar (S)-(+)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propilamina representada mediante la fórmula siguiente,



5 que comprende hacer reaccionar (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol con KOR^1 y 1-halonaftaleno en exceso en DMSO, en el que R^1 es alquilo C_{1-6} ; y halo es F, Cl, Br o I, y en el que DMSO se usa en cantidades que oscilan de una a cinco veces la cantidad de (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol.

En una realización preferida de ambos aspectos del proceso, el proceso para preparar Duloxetina se resume en el esquema 1 siguiente, e incluye las etapas de: (i) llevar a cabo una reacción de Mannich de 2-acetiltiofeno, formaldehído y un compuesto representado mediante la fórmula $\text{HNCH}_3(\text{OR})$ para formar un compuesto representado mediante la fórmula (I); (ii) reducir enantioselectivamente el compuesto representado mediante la fórmula (I) hasta un compuesto representado mediante la fórmula (II); (iii) llevar a cabo una reacción de escisión en N,O en el compuesto representado mediante la fórmula (II) para proporcionar (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol tal como se muestra en la fórmula (III); y (iv) hacer reaccionar el (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol con 1-halonaftaleno en exceso para formar (S)-(+)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propilamina (Duloxetina), en la que R es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-8} o arilo C_{6-10} , preferiblemente alquilo C_{1-4} , y más preferiblemente metilo; y halo es F, Cl, Br o I.



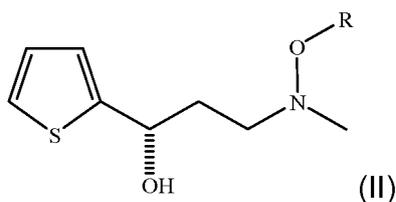
Esquema 1

20 Además, en la etapa (iv) del proceso de la presente invención, se usa KOR^1 y DMSO en la reacción de naftalenación, en el que R^1 es alquilo C_{1-6} , preferiblemente butilo, y más preferiblemente terc-butilo, y en el que DMSO se usa en cantidades que oscilan de una a cinco veces la cantidad de (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol.

25 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

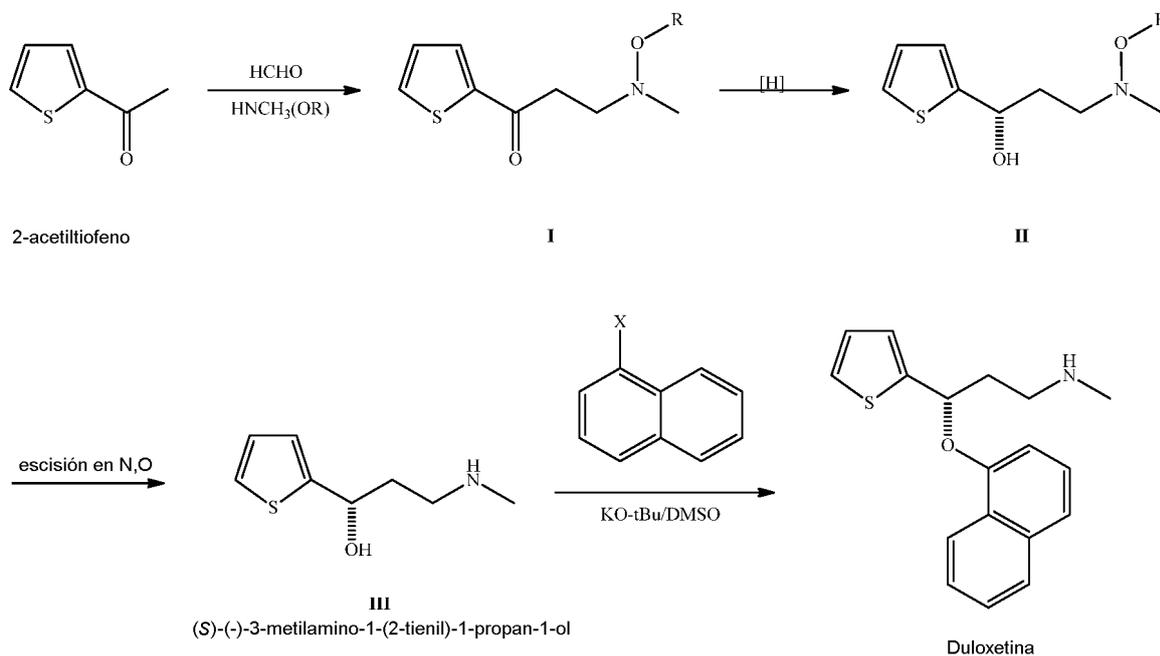
Las realizaciones ilustrativas siguientes se proporcionan para ilustrar la descripción de la presente invención. Estas y otras ventajas y efectos los pueden entender evidentemente los expertos en la técnica tras la lectura de la descripción de esta memoria descriptiva.

30 La presente descripción proporciona un compuesto representado mediante la fórmula (II) en una forma ópticamente activa usado en un proceso para preparar Duloxetina:



en la que R es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o arilo C₆₋₁₀, preferiblemente alquilo C₁₋₄, y más preferiblemente metilo. Además, una configuración absoluta de un centro quiral del compuesto es S.

5 Además, la presente invención proporciona un proceso para preparar (S)-(+)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propilamina (Duloxetina), en el que se usa el compuesto representado mediante la fórmula (II) como intermedio. El proceso de la presente invención se resume en el Esquema 1.



10 En el Esquema 1 anterior, R es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o arilo C₆₋₁₀, preferiblemente alquilo C₁₋₄, y más preferiblemente metilo; halo es F, Cl, Br o I; y R¹ es alquilo C₁₋₆, preferiblemente butilo, y más preferiblemente terc-butilo.

Con más detalle, el proceso incluye las etapas de:

20 llevar a cabo una reacción de Mannich de 2-acetilthiopheno, formaldehído y un compuesto representado mediante la fórmula HNCH₃(OR) para formar un compuesto representado mediante la fórmula (I);

reducir enantioselectivamente el compuesto representado mediante la fórmula (I) hasta un compuesto representado mediante la fórmula (II);

25 llevar a cabo una reacción de escisión en N,O en el compuesto de fórmula (II) para formar (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)-propan-1-ol tal como se muestra mediante la fórmula (III); y

30 hacer reaccionar el (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol con 1-halonaftaleno en exceso para formar (S)-(+)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propilamina (Duloxetina).

La etapa (i) del proceso se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 15 °C a 90 °C, preferiblemente de 40 °C a 80 °C, y más preferiblemente de 50 °C a 70 °C. El compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (i) está en forma libre o como una sal de adición de ácido.

35 La reducción del compuesto representado mediante la fórmula (I) en la etapa (ii) es una reducción asimétrica, y preferiblemente una reducción quiral. Por lo tanto, se obtiene una forma ópticamente activa del compuesto representado mediante la fórmula (II). La forma ópticamente activa se puede obtener por medio de una

hidrogenación asimétrica mediante el uso de un catalizador con ligandos quirales, o un hidruro con ligandos quirales. En la etapa (ii), un agente reductor quiral usado en la reducción quiral se selecciona del grupo que consiste en hidruro complejo, borano, catalizador de metal de transición y deshidrogenasa microbiana.

5 El proceso para formar el compuesto de fórmula II mediante la reducción asimétrica de un compuesto de fórmula I constituye un aspecto adicional de la presente invención. En este aspecto, el compuesto de fórmula I se puede producir mediante la etapa (i) definida anteriormente.

10 En una realización preferida de los procesos que implican la reacción del compuesto de fórmula I para formar un compuesto de fórmula II, la reducción del compuesto de fórmula (I) en la etapa (ii) se lleva a cabo en una mezcla de un alcohol (tal como metanol) y una base (tal como terc-butóxido potásico), y en presencia de un catalizador que incluye un ligando bidentado que contiene fósforo, enriquecido en enantiómero, un metal de transición y una diamina, preferiblemente una diamina quiral. Un ejemplo del catalizador es RuCl₂((R)-3,5-xililBINAP)((2R)-DAIPEN). La mezcla de reacción se hidrogena a una presión predeterminada para producir el compuesto de fórmula (II) con un valor ee elevado.

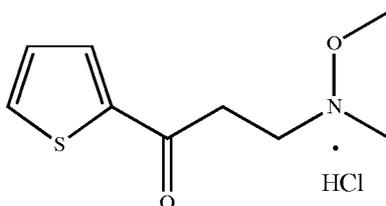
15 En la etapa (iii) del proceso de la presente invención, la reacción de escisión en N,O del compuesto representado mediante la fórmula (II) se lleva a cabo mediante hidrogenación en presencia de un catalizador tal como níquel Raney, o mediante procesos de reducción química tales como mediante el uso de LiAlH₄ o zinc metálico como agente reductor.

20 En la etapa (iv) del proceso de cualquier aspecto de la presente invención, la reacción de (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol y 1-halonaftaleno en exceso se lleva a cabo mediante el uso de una base adecuada, tal como terc-butóxido potásico en una cantidad adecuada de DMSO para formar (S)-(+)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propilamina (Duloxetina). La cantidad en exceso de 1-halonaftaleno, que oscila de alrededor de 1,5 a 4 equivalentes, se puede recuperar. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 110 °C, preferiblemente de 40 °C a 90 °C, durante 1 a 24 horas. La presente invención se lleva a cabo en presencia de 1-halonaftaleno en exceso y una cantidad adecuada de DMSO para superar los problemas relacionados con la racemización y la protección medioambiental. DMSO se usa en cantidades que oscilan de una a cinco veces la cantidad de (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol.

25 En comparación con la técnica anterior, el proceso de la presente invención proporciona Duloxetina ópticamente pura con un rendimiento superior y un coste inferior. Este proceso debería funcionar especialmente bien a escala industrial con respecto a los aspectos económicos y ecológicos.

35 Ejemplos

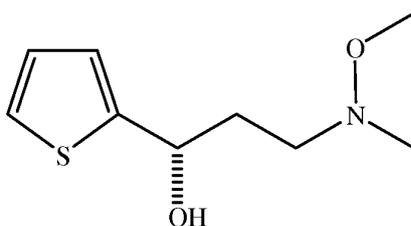
Ejemplo 1: Síntesis de la sal de hidrocloreuro de 3-metoximetilamino-1-(2-tienil)-1-propanona



40 Se suministraron 27,7 g de hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina, 9,3 g de paraformaldehído, 6,4 g de ácido clorhídrico (32%), 30,0 g de 2-acetiltiofeno y 100 g de isopropanol en un matraz. Después de agitar a 60 °C durante 13 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. El cristal así formado se filtró, se lavó con 30 g de isopropanol y se secó a presión reducida para obtener 42,5 g de sal de hidrocloreuro de 3-metoximetilamino-1-(2-tienil)-1-propanona (75,9%).

45 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3,1 (s, 3H), 3,7 - 3,8 (ancho, 4H), 4,1 (s, 3H), 7,2 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

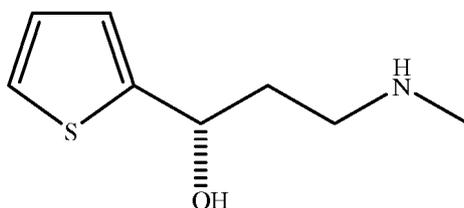
50 Ejemplo 2: Síntesis de (S)-3-metoximetilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol



Una disolución desgasificada en metanol (4 ml) que contenía $\text{RuCl}_2((R)\text{-3,5-xililBINAP})((2R)\text{-DAIPEN})$ (10 mg), 3-metoximetilamino-1-(2-tienil)-1-propanona (160 mg), terc-butóxido potásico (100 mg) y metanol (10 ml) se cargó en un autoclave de vidrio bajo un flujo de gas argón. Tras la desaireación y la sustitución por argón, se introdujo hidrógeno a una presión predeterminada. La disolución resultante se hidrogenó a 20 °C durante 12 horas. Tras la finalización de la hidrogenación, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto oleoso (161 mg, 95,8% medido mediante ensayo de HPLC, 95% de ee).

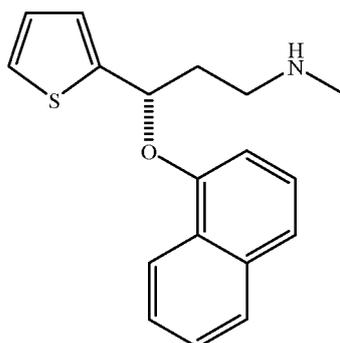
1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3,0 (s, 3H), 3,0 - 3,1 (m, 1H), 4,1 (s, 3H), 4,0 - 4,1 (m, 3H), 6,1 (dt, J = 7,4, 15,4 Hz, 1H), 6,9 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,0 (dd, J = 3,7, 5,0 Hz, 1H), 7,1 (d, J = 3,4 Hz, 1H).

Ejemplo 3: Síntesis de (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)-propan-1-ol



El (S)-3-metoximetilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol obtenido del Ejemplo 2 se disolvió en 10 ml de metanol con 8 mg de níquel Raney. Esta disolución resultante se introdujo en un autoclave de vidrio y se hidrogenó a 50 °C durante 12 horas. Tras la finalización de la hidrogenación, la mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un compuesto cristalino (122 mg, 90,8% medido mediante ensayo HPLC, 95% de ee). El producto bruto se purificó posteriormente mediante recristalización en tolueno para proporcionar un producto con una pureza óptica elevada del 100% de ee.

Ejemplo 4: Síntesis de (S)-(+)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propilamina (Duloxetina)



Se cargó (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)-propan-1-ol (20,0 g) y 1-fluoronaftaleno (68,3 g) en un matraz de fondo redondo de 4 bocas. Después se añadió terc-butóxido potásico (13,1 g) y DMSO (36,0 g), y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 8 horas. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se lavó con agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se extrajo además con HCl (ac.) al 32% (14,7 g) para separar Duloxetina de 1-fluoronaftaleno. La capa acuosa ácida se ajustó a un pH 12-13 con NaOH (ac.) al 45% (17,6 g) para obtener Duloxetina en forma de base libre como un líquido oleoso (31,3 g, 90%). La pureza óptica de la Duloxetina resultante medida mediante HPLC quiral fue de un 95% de e.e.

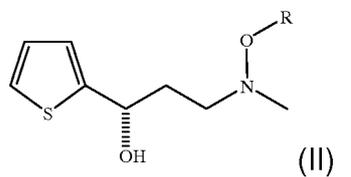
1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2,2 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 5,8 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 8,3 (m, 1H).

Las descripciones anteriores de las realizaciones detalladas se ilustran solamente para describir las características y funciones de la presente invención, y no para limitar el alcance de la presente invención. Por lo tanto, la protección solicitada en la presente memoria es tal como se expone en las reivindicaciones siguientes.

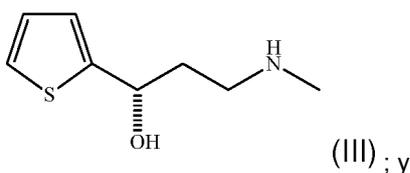
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar (S)-(+)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propilamina, que comprende las etapas de:

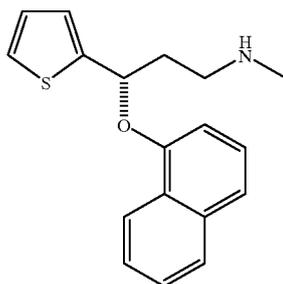
5 llevar a cabo una reacción de escisión en N,O en un compuesto representado mediante la fórmula (II),



10 para formar (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol como se muestra en la fórmula (III),



15 hacer reaccionar el (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol con 1-halonaftaleno en exceso para formar (S)-(+)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propilamina representada mediante la fórmula siguiente,



20 en la que R es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o arilo C₆₋₁₀; y halo es F, Cl, Br o I, en el que se usa KOR¹ y DMSO en la etapa de reacción del (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol con 1-halonaftaleno, y R¹ es alquilo C₁₋₆, y en el que DMSO se usa en cantidades que oscilan de una a cinco veces la cantidad de (S)-(-)-3-metilamino-1-(2-tienil)propan-1-ol.

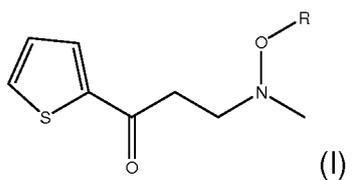
2. El proceso de la reivindicación 1, en el que R es alquilo C₁₋₄.

25 3. El proceso de la reivindicación 2, en el que R es metilo.

4. El proceso de la reivindicación 1, en el que el 1-halonaftaleno es 1-fluoronaftaleno.

30 5. El proceso de la reivindicación 1, en el que R¹ es terc-butilo.

6. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula II se produce en una etapa preliminar de reducción enantioselectiva de un compuesto de fórmula I



35 7. El proceso de la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula II se produce mediante el uso de un catalizador de hidrogenación que tiene ligandos quirales, o un hidruro con ligandos quirales.

8. El proceso de la reivindicación 7, en el que el compuesto de fórmula II se produce en presencia de un catalizador que incluye un ligando bidentado que contiene fósforo, enriquecido en enantiómero, un metal de transición y una diamina.

5 9. El proceso de la reivindicación 8, en el que la diamina es una diamina quiral.

10. El proceso de la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula I se produce en una etapa preliminar mediante la reacción de Mannich de 2-acetiltiofeno, formaldehído y el compuesto $\text{HNCH}_3(\text{OR})$ para formar el compuesto de fórmula I en forma de una sal de adición de ácido o en forma de base libre.

10