

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 413**

51 Int. Cl.:

C07C 227/14 (2006.01)

C07C 227/18 (2006.01)

C07C 229/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2014** **E 14165187 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016** **EP 2799426**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la síntesis de aminaftona**

30 Prioridad:

30.04.2013 IT MI20130703

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

09.12.2016

73 Titular/es:

LABORATORI BALDACCI S.P.A. (100.0%)
Via San Michele Degli Scalzi, 73
56124 Pisa, IT

72 Inventor/es:

BALDACCI, MASSIMO y
ROBERTI, MARINELLA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 593 413 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

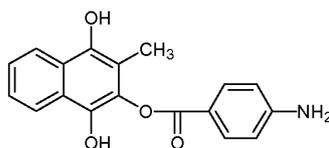
Nuevo procedimiento para la síntesis de aminaftona

La presente invención concierne a un nuevo procedimiento para la síntesis de aminaftona, que adopta disolventes y reactivos no tóxicos, en condiciones de temperatura y de reacción moderadas.

5 **Antecedentes de la técnica**

La fragilidad capilar es un problema muy común, en particular entre la población femenina. La absorción de fármacos anticoagulantes, las infecciones, la carencia de ciertas vitaminas y la herencia pueden resultar en una disminución de la resistencia capilar.

Se conoce desde hace muchos años el uso terapéutico de la aminaftona (Figura 1) como fármaco vasoprotector.



10

Figura 1 - Fórmula de la Aminaftona (2-hidroxi-3-metil-4-naftohidroquinona-2-p-aminobenzoato)

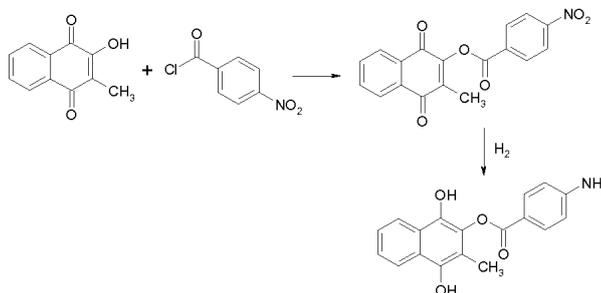
Los estudios publicados en la literatura científica muestran su efectividad como modulador/normalizador de capilares en condiciones patológicas particulares (véanse las referencias 1, 2 y 3).

15 Estudios más recientes han revelado que la aminaftona también es eficaz contra trastornos relacionados con una lesión endotelial de la microcirculación arteriovenosa. De hecho, la aminaftona inhibe la síntesis de sustancias endógenas responsables de la disfunción edontelial, tales como E-selectina y endotelina-1, resaltando de este modo su función esencial en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades de la microcirculación (véanse referencias 4 y 5).

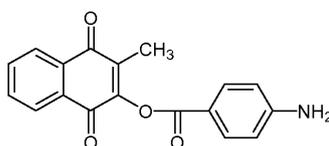
20 Además, en lo que atañe a la hipertensión pulmonar, inducida experimentalmente en ratas por la administración de monocrotalina, se resaltó la eficacia de la aminaftona en cuanto a diversos parámetros investigados, tales como la reducción de la concentración plasmática de endotelina y de la hipertrofia del lado derecho del corazón y la reducción del espesor de las arterias pulmonares (véase referencia 6).

En el documento US 3639432 se describió por primera vez la síntesis de aminaftona.

25 Las dos últimas etapas de la síntesis multietapa proporciona en primer lugar la formación de un enlace éster entre 2-hidroxi-3-metil-1,4-naftohidroquinona y uno haluro de p-nitrobenzoílo en benceno, y posteriormente, la hidrogenación catalítica en dioxano a presión, para obtener el producto final. Esta preparación se muestra a continuación en el Esquema 1.

Esquema 1

30 El uso de disolventes tóxicos y condiciones drásticas hacen de este procedimiento de preparación muy poco apropiado a escala industrial. Además, la aminaftona que se obtiene a través de este procedimiento tiene un grado de pureza que no es adecuado para su uso como fármaco. De hecho, se forma rápidamente una impureza junto a la aminaftona, que corresponde a un producto sobreoxidado con la siguiente fórmula:



Se ha descrito recientemente un nuevo procedimiento para la síntesis de aminaftona en la solicitud de patente europea EP 2390246A1.

La solicitud de patente europea anterior divulga que es posible obtener la aminaftona con pureza elevada mediante la reacción de 2-hidroxi-3-metil-1,4-naftohidroquinona y cloruro p-nitrobenzoílo en tolueno, y posterior hidrogenación catalítica en dioxolano a presión reducida, en presencia de un catalizador metálico. A pesar de que esta síntesis es más ventajosa que la del documento US 3639432, continúa haciendo uso de sustancias tóxicas, tales como piridina; también puede haber presente trazas de paladio sobre carbón en los lotes de producción, evitando así su uso en el campo farmacéutico. Por lo tanto, todavía existe la necesidad de desarrollar un procedimiento nuevo para la síntesis de aminaftona que no haga uso de sustancias tóxicas, y que haga posible obtener un producto final con un alto grado de pureza, sin tener que recurrir a numerosas etapas de purificación.

Descripción de la invención

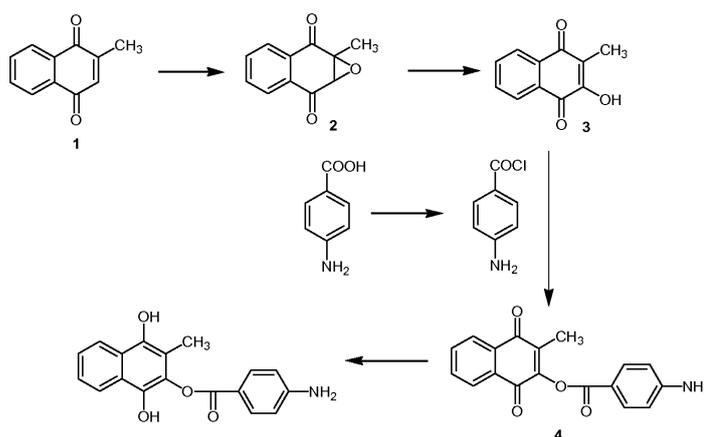
Con la presente invención se ha descubierto un procedimiento para la síntesis de aminaftona, adecuado para la producción a una escala industrial, que proporciona el producto deseado con elevada pureza, sin el uso de disolventes tóxicos o reactivos.

Todas las operaciones del procedimiento de la presente invención son adecuadas para la producción a una escala comercial y se realizan en condiciones de temperatura y de reacción moderadas.

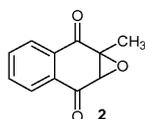
De acuerdo con la presente invención "pureza elevada" se entiende que significa una pureza superior al 95 % en peso.

La presente invención concierne a la preparación de aminaftona de acuerdo con el Esquema 2 siguiente.

Esquema 2



De acuerdo con la presente invención, la menadiona 1, que está disponible en el mercado, se somete a una reacción de epoxidación utilizando un peróxido, para proporcionar el epóxido 2 correspondiente.



Preferentemente, dicho peróxido es peróxido de hidrógeno o un ácido peroxicarboxílico seleccionado entre ácido meta-cloroperoxibenzoico y ácido peroxiacético, y más preferentemente es peróxido de hidrógeno.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la proporción molar entre dicho peróxido y la menadiona 1 está entre 5:1 y 0,5:1, preferentemente entre 2:1 y 1:1, y más preferentemente aproximadamente 1,5:1.

De acuerdo con la presente invención, la reacción de epoxidación se realiza preferentemente en presencia de una base, más preferentemente una base inorgánica seleccionada entre hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico y carbonato potásico.

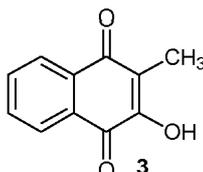
Una base particularmente preferente de acuerdo con la presente invención es hidróxido sódico 2 M.

Preferentemente, dicha base se añade a la mezcla de reacción en una proporción molar entre 0,2:1 y 1,7:1, más preferentemente entre 0,3:1 y 1:1, incluso más preferentemente es aproximadamente 0,5:1, respecto a la menadiona 1.

De acuerdo con la presente invención, dicha reacción de epoxidación se realiza en un disolvente polar seleccionado entre agua y alcoholes C₁-C₄, o una mezcla de éstos, preferentemente en una mezcla de agua y alcoholes C₁-C₄, más preferentemente en una mezcla de agua y metanol, en una proporción de volumen entre 1:1 y 1:10, preferentemente entre 1:2 y 1:6, más preferentemente aproximadamente 1:4.

- 5 La mezcla de reacción se lleva a una temperatura entre -20 °C y temperatura ambiente, preferentemente entre -10 °C y 10 °C, más preferentemente aproximadamente 0 °C y se deja en agitación durante un intervalo de tiempo entre 10 minutos y 2 horas, preferentemente entre 20 minutos y 1 hora, más preferentemente durante aproximadamente 30 minutos.

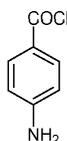
- 10 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el epóxido 2 se abre después en presencia de un ácido fuerte, preferentemente un ácido inorgánico seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, más preferentemente ácido sulfúrico al 96 %, para proporcionar la hidroxinaftoquinona 3 correspondiente.



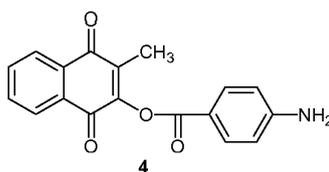
Preferentemente, dicho ácido se utiliza en una proporción molar entre 2:1 y 10:1, más preferentemente entre 4:1 y 8:1, aún más preferentemente aproximadamente 6:1, con respecto al epóxido 2.

- 15 El ácido se añade preferentemente a una temperatura entre 0° y 60 °C, más preferentemente a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita mecánicamente durante un intervalo de tiempo entre 5 minutos y 30 minutos, preferentemente durante aproximadamente 15 minutos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la hidroxinaftoquinona 3 se pone a reaccionar con el cloruro 4-aminobenzoílo, de fórmula para proporcionar el compuesto 4



20



Preferentemente, la proporción molar entre el cloruro de 4-aminobenzoílo y la hidroxinaftoquinona 3 está entre 0,8:1 y 2:1, más preferentemente entre 1:1 y 1,75:1, incluso más preferentemente es aproximadamente 1,55:1.

- 25 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, dicha reacción tiene lugar en un disolvente orgánico no polar seleccionado entre hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, disolventes clorados, tales como cloroformo, cloruro de metileno, y disolventes de tipo éter, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos.

Preferentemente, dicha reacción se realiza en un disolvente de tipo éter, más preferentemente en tetrahidrofurano.

- 30 De acuerdo con la presente invención, la esterificación entre la hidroxinaftoquinona 3 y el cloruro de 4-aminobenzoílo se realiza a una temperatura entre -10 °C y temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente 0 °C.

Preferentemente, dicha condensación se realiza en presencia de una base para eliminar el ácido clorhídrico desarrollado, más preferentemente en presencia de una base orgánica seleccionada entre trietilamina, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (TMEDA), 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octano (DABCO), aún más preferentemente en presencia de trietilamina.

- 35 De acuerdo con la presente invención, la proporción molar entre dicha base y la hidroxinaftoquinona 3 está entre 0,7:1 y 1,5:1, preferentemente entre 0,9:1 y 1,3:1, y más preferentemente aproximadamente 1,1:1.

El cloruro de 4-aminobenzoílo puede obtenerse mediante técnicas conocidas por una persona experta en la materia. Preferentemente, se obtiene mediante cloración de ácido 4-aminobenzoico, en presencia de un agente de cloración

seleccionado entre cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo.

Un agente de cloración particularmente preferido, de acuerdo con la presente invención, es cloruro de tionilo.

La proporción molar de dicho agente de cloración y el ácido 4-aminobenzoico está entre 1:1 y 20:1, preferentemente entre 5:1 y 15:1, más preferentemente es aproximadamente 10:1.

- 5 La reacción de cloración puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente, preferentemente se realiza en ausencia de un disolvente, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del agente de cloración, preferentemente entre 50 °C y 60 °C.

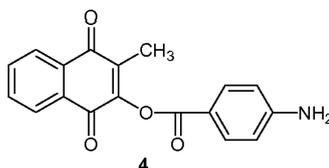
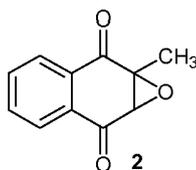
De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, el compuesto **4** se hace reaccionar con un agente reductor, en agua para proporcionar la aminaftona.

- 10 Los sulfitos son agentes reductores adecuados de acuerdo con la presente invención.

Un agente reductor preferido de acuerdo con la presente invención es hidrosulfito sódico. De acuerdo con la presente invención, la proporción molar entre dicho agente reductor y el compuesto **4** está entre 5:1 y 30:1, preferentemente entre 10:1 y 20:1, y más preferentemente es aproximadamente 17:1.

- 15 Preferentemente, la reacción de reducción anteriormente mencionada sucede a una temperatura entre temperatura ambiente y 100 °C, más preferentemente entre 40 °C y 80 °C, e incluso más preferentemente a aproximadamente 60 °C.

Un aspecto adicional de la presente divulgación se representa por los compuestos:



- 20 Estos son compuestos intermedios obtenidos en el procedimiento de la presente invención.

Un objetivo adicional de la presente invención es por lo tanto el uso de al menos uno de estos compuestos, es decir, del epóxido **2** y/o del compuesto **4**, como un intermedio en la síntesis de la aminaftona.

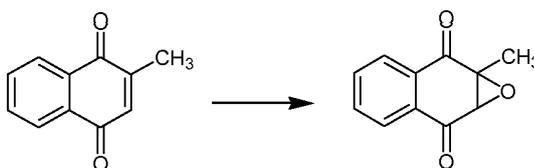
- 25 La aminaftona, obtenida de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, tiene una pureza de al menos el 98 %. Esta elevada pureza la hace particularmente adecuada para su uso como principio activo en la preparación de un fármaco.

El procedimiento de la presente invención permite así la preparación de la aminaftona, con una elevada pureza, usando disolventes no tóxicos, condiciones de reacción moderadas, tiempos de reacción reducidos y una mayor facilidad de manejo de los reactivos.

Parte experimental

- 30 *Procedimientos de síntesis*

Ejemplo 1. Preparación de epóxido de menadiona (2) (1a-metil nafil [2,3-b] oxireno-2, 7 (1Ah-7Ah)-diona)



- 35 La menadiona cristalina (**1**) (5 g, 29,04 mmol, 1 equivalente) y NaOH 2 M (7,26 ml, 14,52 mmol, 0,5 equivalentes) se disolvió en una mezcla 4:1 de metanol/agua (50 ml) a 0-2 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 10 minutos, se añadió peróxido de hidrógeno al 35 % (4,2 ml, 43,56 mmol, 1,5 equivalentes). Tratamiento: después de

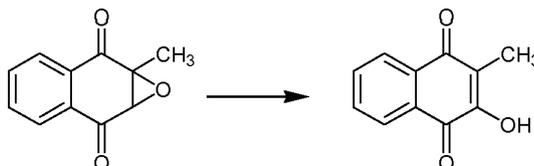
30 minutos a 0 °C el producto se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un polvo blanquecino (5 g, 26,57 mmol). Rendimiento: 91,5 %.

Ejemplo 2. Preparación de epóxido de menadiona (2)

El procedimiento de preparación es idéntico al del ejemplo 1.

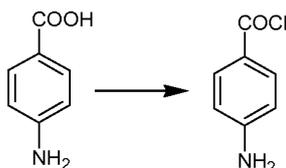
- 5 Tratamiento: El MeOH se evaporó de la mezcla de reacción, el producto se filtró y se dejó secar. Se obtuvo un polvo blanquecino (5 g, 26,57 mmol). Rendimiento: 91,5 %.

Ejemplo 3. Preparación de 2-hidroxi-3-metil-1,4-naftohidroquinona (3)



- 10 El epóxido de menadiona (2) (5 g, 26,5 mmol, 1 equivalente) se disolvió en ácido sulfúrico al 96 % (18 M, 8,8 ml, 159 mmol, 6 equivalentes) para obtener una solución de color rojo oscuro brillante. Esta se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Tratamiento: se añadió agua a la mezcla y se extrajo con éter etílico. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se lavó con agua. Polvo de color amarillo/verde (4,5 g, 23,91 mmol). Rendimiento: 83-93 %.

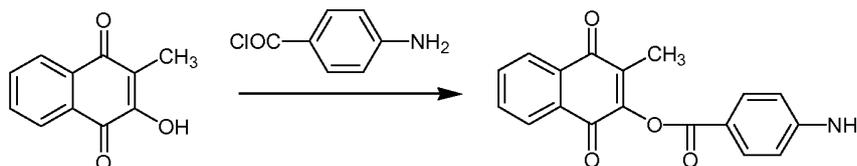
Ejemplo 4. Preparación de cloruro de 4-aminobenzoílo



- 15 El ácido 4-aminobenzoico (2,00 g, 14,58 mmol, 1 equivalente) se disolvió en cloruro de tionilo (10,59 ml, 145,8 mmol, 10 equivalentes) en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se calentó a reflujo débil (T = 50-60 °C) durante aproximadamente 2 horas, hasta que el ácido se convirtió por completo en el cloruro de acilo correspondiente.

- 20 El exceso de cloruro de tionilo se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un aceite de color amarillo pálido que a 0 °C se volvió un polvo cristalino de color amarillo. Como resultado, se obtuvieron 2,26 g (14,58 mmol) del producto deseado con un rendimiento del 100 %. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

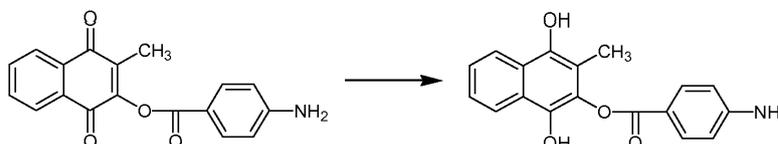
Ejemplo 5. Preparación de 3-metil-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftaleno-2-il-4-aminobenzoato (4)



- 25 El compuesto (3) (2,27 g, 12,06 mmol, 1 equivalente) se añadió a una solución de NEt₃ (1,85 ml, 13,27 mmol, 1,1 equivalentes) en 30 ml de THF seco, a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno. El cloruro de 4-aminobenzoílo (2,90 g, 18,69 mmol, 1,55 equivalentes) disuelto en 30 ml de THF se añadió después a 0 °C y la mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos a dicha temperatura.

- 30 Tratamiento: la mezcla de reacción se inactivó con un tampón fosfato a pH 7,00 y la fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron varias veces con el tampón fosfato a pH 7,00, después se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo un polvo de color naranja (3,55 g, 11,55 mmol), correspondiente al producto deseado. Rendimiento: 96 %.

Ejemplo 6. Preparación de la aminaftona



El producto (4) (1 g, 3,25 mmol, 1 equivalente) se suspendió en 100 ml de H₂O en un reactor de acero. Se saturó con nitrógeno y se añadió una solución de ditionito de sodio (9,62 g, 55,25 mmol, 17 equivalentes) en 120 ml de H₂O. Después se agitó vigorosamente, la reacción se calentó a 60 °C y se dejó a esta temperatura durante aproximadamente media hora. Se obtuvo un precipitado floculento blanquecino que se filtró para dar un polvo rosa carne (810 mg, 2,62 mmol) que correspondía con el producto en bruto deseado. Este producto se suspendió en una solución de hidrosulfito sódico (8 %) y seguidamente se lavó con agua hasta que los sulfatos ya no están presentes en el agua de lavado. El producto final (98 % de pureza) se recupera por secado a 50-70 °C después de haberlo filtrado. Rendimiento final del producto puro: aproximadamente 80 %

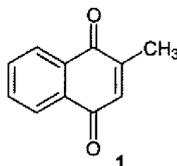
Bibliografía

- 10 1. Gelso E, Corradetti R. *Eziopatogenesi dell'insufficienza venosa cronica: attualità dell'Aminaftone (Capillarema) nelle alterazioni del microcircolo*. *Farmaci e terapia*, Vol XXI, 1/2, 35-42, 2004
2. Villaverde C.A. y col. *Modificación de la permeabilidad vascular con Aminaftone*. *Rev. Farmacol. Clin. Exp.*, 6, 9-14, 1989.
- 15 3. Castelli P. y col. *Trattamento con Aminaftone nell'insufficienza venosa cronica complicata*. *Flebologia* 1, 241-244, 1988.
4. Scorza R y col. *Effects of aminaftone 75 mg TID on soluble adhesion molecules: a 12-week, randomized, openlabel pilot study in patients with systemic sclerosis*. *Clin Ther.* 30, 924-929, 2008.
5. Scorza R y col. *Aminaftone, a derivative of 4-aminobenzoic acid, downregulates Endothelin-1 production en ECV 304 cells. An in vitro study*. *Drugs R.D.*, 9, 251-257, 2008.
- 20 6. Zambelli V. y col. *Efficacy of aminaftone in a rat model of monocrotaline-induced pulmonary hypertension*. *Eur J Pharmacol*, 667(1-3), 287-91, 2011.

REIVINDICACIONES

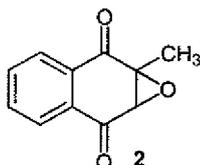
1. Procedimiento para la preparación de aminaftona que comprende las siguientes etapas:

a) Epoxidación de la menadiona 1

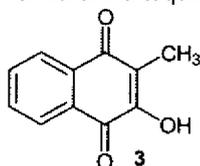


5

para proporcionar el epóxido 2

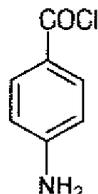


b) Acidificación del epóxido 2 para proporcionar la hidroxinaftoquinona 3



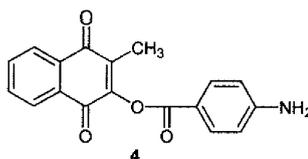
10

c) Esterificación entre la hidroxinaftoquinona 3 y el cloruro de 4-aminobenzoílo de fórmula



15

para obtener el compuesto 4



d) Reducción del compuesto 4 en presencia de un agente reductor, en agua para obtener la aminaftona.

20

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha reacción de epoxidación a) se realiza en presencia de un peróxido.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** dicho peróxido es un peróxido de hidrógeno o un ácido peroxicarboxílico seleccionado entre ácido cloroperoxibenzóico y ácido peroxiacético, preferentemente peróxido de hidrógeno.

25

4. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la proporción molar entre dicho peróxido y la menadiona 1 está comprendida entre 3:1 y 0,5:1, preferentemente entre 2:1 y 1:1, más preferentemente aproximadamente 1,5:1.

5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la reacción de epoxidación se realiza en presencia de una base.

30

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** dicha base es una base inorgánica seleccionada entre hidróxidos de metal alcalino y carbonatos de metal alcalino, preferentemente un hidróxido de metal alcalino, más preferentemente hidróxido sódico.

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** la proporción molar entre dicha base y la

menadiona 1 está comprendida entre 0,2:1 y 1,7:1, preferentemente entre 0,3:1 y 1:1, más preferentemente aproximadamente 0,5:1.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha acidificación b) se realiza en presencia de un ácido fuerte, preferentemente un ácido inorgánico seleccionado entre ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, más preferentemente ácido sulfúrico.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** la proporción molar entre dicho ácido y el epóxido 2 está comprendida entre 2:1 y 10:1, preferentemente entre 4:1 y 8:1, más preferentemente aproximadamente 6:1.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la proporción molar entre el cloruro de 4-aminobenzoilo y la hidroxinaftoquinona 3 está comprendida entre 0,8:1 y 2:1, preferentemente entre 1:1 y 1,75:1, más preferentemente aproximadamente 1,55:1.

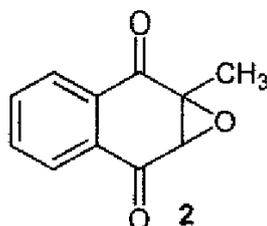
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha esterificación c) tiene lugar en un disolvente orgánico no polar seleccionado entre hidrocarburos aromáticos, disolventes clorados y disolventes de tipo éter o una mezcla de los mismos, preferentemente en un disolvente de tipo éter, más preferentemente en tetrahidrofurano.

12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho agente reductor en la etapa d) es un sulfito, más preferentemente es un hidrosulfito de sodio.

13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado porque** la proporción molar entre dicho agente reductor y el compuesto 4 está entre 5:1 y 30:1, preferentemente entre 10:1 y 20:1, y más preferentemente es aproximadamente 17:1.

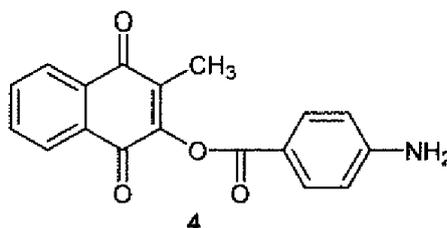
14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha reducción d) se produce a una temperatura entre temperatura ambiente y 100 °C, preferentemente entre 40 °C y 80 °C, más preferentemente aproximadamente 60 °C.

15. Uso del epóxido 2



25 como un intermedio en la síntesis de la aminaftona.

16. Uso del compuesto 4



como un intermedio en la síntesis de la aminaftona.