

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 088**

51 Int. Cl.:

C07D 333/20 (2006.01)

G01N 30/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2012** **PCT/CN2012/001038**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2013** **WO13023433**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2012** **E 12824605 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017** **EP 2744801**

54 Título: **5,6,7,8-Tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol, y método de preparación y uso del mismo**

30 Prioridad:

17.08.2011 CN 201110235541

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

18.07.2017

73 Titular/es:

SHAN DONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)

No. 9 Baoyuan Road, Laishan District
Yantai, Shandong 264003, CN

72 Inventor/es:

YANG, MINA;
ZHAO, YANYAN;
ZHOU, FENGMEI;
MENG, QINGGUO y
WANG, TAO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 625 088 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

5,6,7,8-Tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol, y método de preparación y uso del mismo

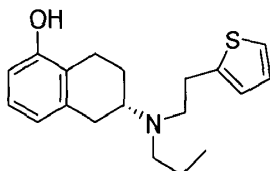
CAMPO

- 5 La presente divulgación pertenece al campo médico, y más particularmente se refiere a un compuesto de referencia para determinar impurezas en rotigotina o una preparación de la misma, además del método de preparación de la misma.

ANTECEDENTES

- 10 La enfermedad de Parkinson es una enfermedad degenerativa común del sistema nervioso para las personas de mediana edad y ancianos. El agonista del receptor de dopamina es una clase importante de fármacos usada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Actualmente, el agonista del receptor de dopamina en uso clínico comprende fármacos agonistas de dopamina tales como rotigotina, pramipexol, ropinirol, pergolida y cabergolina, etc.

- 15 La rotigotina, (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)etil]amino]-1-naftol, se representa por una fórmula molecular de $C_{19}H_{25}NOS$ y tiene la siguiente estructura. En mayo de 2007, la FDA de EE.UU. autorizó su entrada con el nombre comercial NeuPro para el tratamiento auxiliar de enfermedad de Parkinson secundaria temprana y enfermedad de Parkinson avanzada.

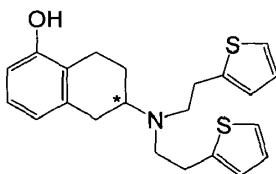


El documento WO2010/073124 A2 describe procesos para preparar rotigotina altamente pura o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 20 Una impureza de un fármaco se refiere a una sustancia en el fármaco que no tiene efecto terapéutico, pero puede influir en la estabilidad o eficacia del fármaco, incluso puede ser perjudicial para la salud humana. La fuente de las impurezas comprende principalmente las siguientes: en primer lugar, las impurezas que podrían haber sido introducidas durante el proceso de producción, que incluyen materiales de partida sin reaccionar, derivados químicos de impurezas contenidas en los materiales de partida, subproductos de síntesis y productos de degradación; y en
- 25 segundo lugar, las impurezas que podrían haber sido producidas durante el almacenamiento cuando las propiedades fisicoquímicas del fármaco cambiaron debido a las condiciones externas. Reacciones adversas producidas en uso clínico, además de ser atribuibles a la actividad farmacológica del propio fármaco, algunas veces también pueden relacionarse con impurezas presentes en el fármaco. Por tanto, la investigación normativa sobre la impureza está directamente relacionada con la calidad y seguridad de los fármacos comercializados.
- 30 Entendiendo la estructura química y la vía sintética de las impurezas e identificando los parámetros que afectan el contenido de impurezas en el producto final, puede potenciarse enormemente la gestión de impurezas en la sustancia activa medicinal. Para monitorizar las impurezas en la sustancia activa medicinal, se requiere establecer un patrón de calidad para determinar condiciones de separación y detección adecuadas, para controlar las impurezas bien. En el patrón de calidad, los métodos de detección de impurezas actualmente ampliamente usados
- 35 comprenden principalmente cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y similares.

SUMARIO

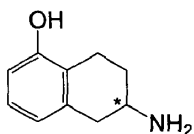
En una realización, la presente divulgación proporciona un nuevo compuesto aislado como compuesto de referencia para determinar una impureza en rotigotina o una preparación de la misma. El compuesto de referencia tiene el nombre químico de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol y se representa por la fórmula (I):



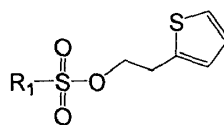
compuesto de fórmula (I)

en la que (*) representa un centro quiral, y el compuesto de fórmula (I) es una configuración R o S o una mezcla racémica.

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse por el siguiente método, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), y purificar el compuesto resultante de fórmula (I),



compuesto de fórmula (II)



compuesto de fórmula (III)

5 en la que el compuesto de fórmula (II) es una configuración R o S o una mezcla racémica, y R₁ es metilo, trifluorometilo, metilfenilo o nitrofenilo, preferentemente 4-metilfenilo o 4-nitrofenilo, más preferentemente 4-metilfenilo.

10 El compuesto de fórmula (I) puede usarse como compuesto de referencia para determinar cualitativa o cuantitativamente una impureza en rotigotina o una preparación de la misma, particularmente, por análisis de cromatografía líquida de alta presión. El compuesto de fórmula (I) se disuelve en una disolución para preparar una disolución de referencia. La rotigotina o la preparación de la misma se disuelve en una disolución para preparar una disolución de prueba. Se obtienen cromatogramas de HPLC de la disolución de referencia y la disolución de prueba por análisis de cromatografía líquida de alta presión, respectivamente. El tiempo de retención en los cromatogramas de HPLC de la disolución de referencia y la disolución de prueba se comparan para determinar que la disolución de prueba contiene el compuesto de fórmula (I). Más específicamente, se comparan las áreas del pico del compuesto de fórmula (I) en los cromatogramas HPLC de referencia de la disolución de referencia y la disolución de prueba, y el contenido del compuesto de fórmula (I) en rotigotina o la preparación de la misma en porcentaje en peso se determina por un método convencional externo.

20 En diversas realizaciones, el compuesto aislado de fórmula (I) tiene una pureza de al menos el 95 %, preferentemente, el compuesto aislado de fórmula (I) tiene una pureza de al menos 98 %; y más preferentemente, el compuesto aislado de fórmula (I) está libre de cualquier otro compuesto o impureza.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

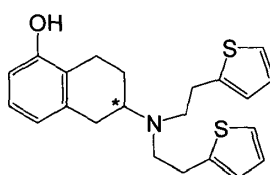
La Fig. 1 es un espectro de masas de alta resolución de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol.

La Fig. 2-1 es un cromatograma de HPLC de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol.

La Fig. 2-2 es un cromatograma de HPLC de rotigotina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Una realización de la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I):

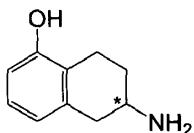


compuesto de fórmula (I)

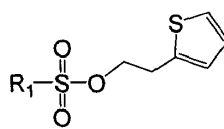
en la que (*) representa un centro quiral, y el compuesto de fórmula (I) es una configuración R o S o una mezcla racémica.

30 En otra realización, el compuesto como se usa en el presente documento se aísla, es decir, el compuesto es al menos el 80 %, preferentemente al menos el 90 %, incluso más preferentemente al menos el 95 %, y lo más preferentemente al menos el 99 % puro, como se determina por CG o HPLC.

Otra realización de la presente divulgación proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III),



compuesto de fórmula (II)



compuesto de fórmula (III)

35

en la que el compuesto de fórmula (II) es una configuración R o S o una mezcla racémica, y R₁ es metilo, trifluorometilo, metilfenilo o nitrofenilo; y purificar el compuesto de fórmula (I).

En una realización preferida de la presente divulgación, R₁ es 4-metilfenilo o 4-nitrofenilo.

En otra realización preferida de la presente divulgación, R₁ es 4-metilfenilo.

- 5 Otra realización de la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como un compuesto de referencia para determinar una impureza en rotigotina o una preparación de la misma.

10 Otra realización de la presente divulgación proporciona un método de determinación del contenido de una impureza en rotigotina o una preparación de la misma por análisis de cromatografía líquida de alta presión, en el que el compuesto de fórmula (I) se usa como un compuesto de referencia, que comprende: preparar una disolución de referencia del compuesto de fórmula (I) en una concentración predeterminada; preparar una disolución de prueba que contiene rotigotina o una preparación de la misma; obtener cromatogramas de HPLC de la disolución de referencia y la disolución de prueba por análisis de cromatografía líquida de alta presión, respectivamente; comparar tiempos de retención respectivos en los cromatogramas de referencia de la disolución de referencia y la disolución de prueba para determinar que la disolución de prueba contiene el compuesto de fórmula (I); y determinar el
15 contenido del compuesto de fórmula (I) en rotigotina o la preparación de la misma en porcentaje en peso por un método convencional externo.

EJEMPLOS

La presente divulgación se ilustrará además por los siguientes ejemplos y ejemplos de prueba, que no limitarán el alcance de la presente invención de ningún modo.

20 Ejemplo 1

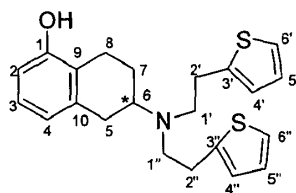
Preparación de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol

25 Se mezclaron 5,0 g de 5,6,7,8-tetrahidro-6-amino-1-naftol, 3,0 g de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo, 4,8 g de carbonato sódico y 100 ml de xileno para formar una mezcla, y la mezcla se sometió a reflujo durante 48 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbono activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se guardó una fase orgánica y se concentró a vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1,7 g de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol. Las atribuciones de los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol se mostraron en la Tabla 1. Se mostró un espectro de masas de alta resolución de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol en la Fig. 1.

30 Tabla 1 Atribuciones de espectros de RMN de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol

N.º	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	N.º	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
1	-----	153,4	2'	2,55	25,3
2	6,65	111,7	3'	-----	142,6
3	6,95	126,1	4'	6,80	124,4
4	6,52	121,4	5'	6,92	126,8
5	3,04, 2,79	32,5	6'	7,11	123,3
6	2,74	69,6	1"	2,74	56,7
7	1,57, 1,81	30,1	2"	2,55	25,7
8	2,85, 2,88	23,6	3"	-----	142,6
9	-----	122,7	4"	6,80	124,7
10	-----	138,2	5"	6,92	126,6
1'	2,74	52,5	6"	7,11	123,4

La numeración de los átomos de carbono en la estructura de RMN de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol fue del siguiente modo:



Ejemplo 2

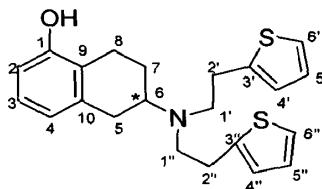
Preparación de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol

Se mezclaron 5,0 g de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-amino-1-naftol, 3,0 g de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo, 4,8 g de carbonato sódico y 100 ml de xileno para formar una mezcla, y la mezcla se sometió a reflujo durante 48 h a 50 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbono activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se guardó una fase orgánica y se concentró a vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1,7 g de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol. Las atribuciones de espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol se mostraron en la Tabla 2.

Tabla 2 Atribuciones de espectros de RMN de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol

N.º	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	N.º	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
1	-----	153,5	2'	2,56	25,6
2	6,66	111,9	3'	-----	142,9
3	6,97	126,4	4'	6,80	124,6
4	6,56	121,6	5'	6,91	126,6
5	3,04, 2,79	32,3	6'	7,11	123,3
6	2,74	67,9	1''	2,75	56,9
7	1,57, 1,83	30,1	2''	2,56	25,7
8	2,85, 2,90	23,5	3''	-----	142,9
9	-----	122,9	4''	6,80	124,6
10	-----	138,2	5''	6,91	126,6
1'	2,75	52,7	6''	7,11	123,3

La numeración de los átomos de carbono en la estructura de RMN de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol fue del siguiente modo:



Ejemplo 3

Preparación de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol

Se mezclaron 5,0 g de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-amino-1-naftol, 3,3 g de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tienil)etilo, 4,8 g de carbonato sódico y 100 ml de xileno para formar una mezcla, y la mezcla se sometió a reflujo durante 48 h a 50 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbono activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se guardó una fase orgánica y se concentró a vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1,5 g de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol.

Ejemplo 4**Preparación de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol**

Se mezclaron 5,0 g de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-amino-1-naftol, 2,2 g de metanosulfonato de 2-(2-tienil)etilo, 4,8 g de carbonato sódico y 100 ml de xileno para formar una mezcla, y la mezcla se sometió a reflujo durante 48 h a 50 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó con una cantidad apropiada de agua. Se añadió carbono activo para decolorar la mezcla. La mezcla se filtró y se dejó reposar. Se guardó una fase orgánica y se concentró a vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 1,3 g de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol.

Ejemplo de prueba 1**Uso de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol como compuesto de referencia para determinar el contenido de impureza en rotigotina**

Preparación de muestras:

Se pesó una cantidad apropiada de rotigotina y se disolvió en una disolución de acetonitrilo-0,05 % de ácido metanosulfónico (20:80) para preparar una disolución con una concentración de 1 mg/ml como disolución de prueba. Se pesó con precisión una cantidad apropiada de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol y se disolvió en una disolución de acetonitrilo-0,05 % de ácido metanosulfónico (20:80) para preparar una disolución, que se diluyó cuantitativamente para preparar una disolución con una concentración de 0,001 mg/ml como disolución de referencia.

Condición cromatográfica:

Se usó sílice unida a estearilo como carga. Se usó una disolución al 0,05 % de ácido metanosulfónico (se tomaron 0,5 ml de ácido metanosulfónico y se diluyeron con agua hasta 1000 ml) como fase móvil A, se usó acetonitrilo/0,05 % de ácido metanosulfónico (se tomaron 0,5 ml de ácido metanosulfónico y se diluyeron con acetonitrilo hasta 1000 ml) como fase móvil B, y se llevó a cabo elución en gradiente según la siguiente tabla. La temperatura de la columna fue 30 °C. La longitud de onda de detección fue 220 nm. El número de platos teóricos calculado por el pico de rotigotina no debe ser inferior a 5000, se tomaron 10 µl de la disolución de referencia y 10 µl de la disolución de prueba y se inyectaron en un cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento, respectivamente.

Gradiente de fase móvil

Tiempo (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0-2	95	5
35	40	60
35-38	40	60

Las Figs. 2-1 y 2-2 son cromatogramas de HPLC de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol y rotigotina, respectivamente. Como se calcula por el método convencional externo, en cada uno de los 3 lotes de rotigotina, el contenido de 5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol fue más debajo del 0,5 % en porcentaje en peso.

Ejemplo de prueba 2**Uso de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol como compuesto de referencia para determinar el contenido de impureza en la preparación de microesferas de rotigotina**

Preparación de muestras:

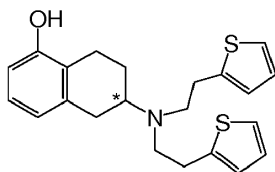
Se tomó una cantidad apropiada de microesferas de liberación sostenida de rotigotina (equivalente a aproximadamente 10 mg de rotigotina), se pesó con precisión y se puso en un matraz volumétrico de 10 ml. Se añadieron 5 ml de acetonitrilo para disolver la rotigotina para preparar una disolución, que se diluyó con una disolución de 0,01 mol/l de ácido clorhídrico hasta la escala para preparar una disolución de 10 ml de disolución de rotigotina. La disolución de 10 ml de rotigotina se agitó y se puso en un tubo de centrifuga. El tubo de centrifuga se centrifugó a una velocidad de rotación de 13000 revoluciones por minuto durante 5 minutos. Se tomó el sobrenadante y se usó como una disolución de prueba. Se pesó con precisión una cantidad apropiada de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol y se disolvió en una disolución de acetonitrilo-0,05 % de ácido metanosulfónico (20:80) para preparar una disolución, que se diluyó cuantitativamente para preparar una disolución con una concentración de 0,005 mg/ml como disolución de referencia.

Condición cromatográfica: la misma que en el Ejemplo de prueba 1

Como se calcula por el método convencional externo, en cada uno de los 3 lotes de microesferas de rotigotina, el contenido de (S)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[N,N-bis[(2-tienil)etil]]amino-1-naftol fue más bajo que el 0,5 % en porcentaje en peso.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

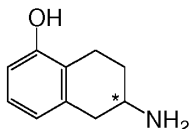


compuesto de fórmula (I)

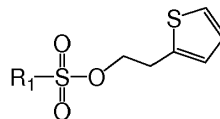
en la que (*) representa un centro quiral, y el compuesto de fórmula (I) es una configuración R o S o una mezcla racémica.

2. Un método de preparación de un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III),



compuesto de fórmula (II)



compuesto de fórmula (III)

en el que el compuesto de fórmula (II) es una configuración R o S o una mezcla racémica, y R₁ es metilo, trifluorometilo, metilfenilo o nitrofenilo; y

purificar el compuesto de fórmula (I).

3. El método de la reivindicación 2, en el que R₁ es 4-metilfenilo o 4-nitrofenilo.

4. El método de la reivindicación 3, en el que R₁ es 4-metilfenilo.

5. Uso de un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 como un compuesto de referencia para determinar una impureza en rotigotina o una preparación de la misma.

6. Un método de determinación del contenido de una impureza en rotigotina o una preparación de la misma por análisis de cromatografía líquida de alta presión, en el que el compuesto de la reivindicación 1 se usa como un compuesto de referencia.

7. El método de la reivindicación 6, que comprende:

preparar una disolución de referencia del compuesto de fórmula (I) en una concentración predeterminada;

preparar una disolución de prueba que contiene rotigotina o una preparación de la misma;

obtener cromatogramas de HPLC de la disolución de referencia y la disolución de prueba por análisis de cromatografía líquida de alta presión, respectivamente;

comparar tiempos de retención respectivos en los cromatogramas HPLC de referencia de la disolución de referencia y la disolución de prueba para determinar que la disolución de prueba contiene el compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1; y

determinar el contenido del compuesto de la reivindicación 1 en rotigotina o la preparación de la misma en porcentaje en peso por un método convencional externo.

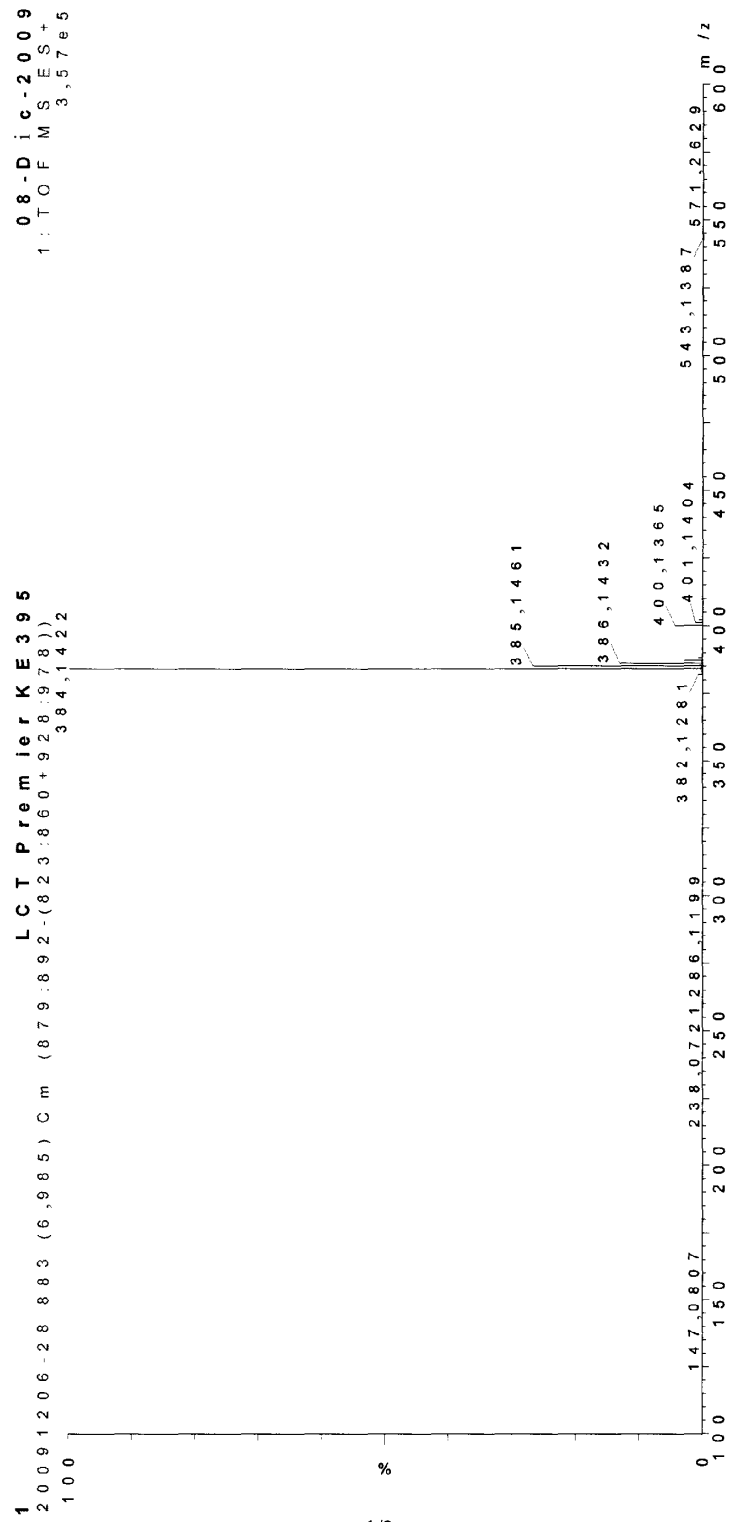


Fig 1

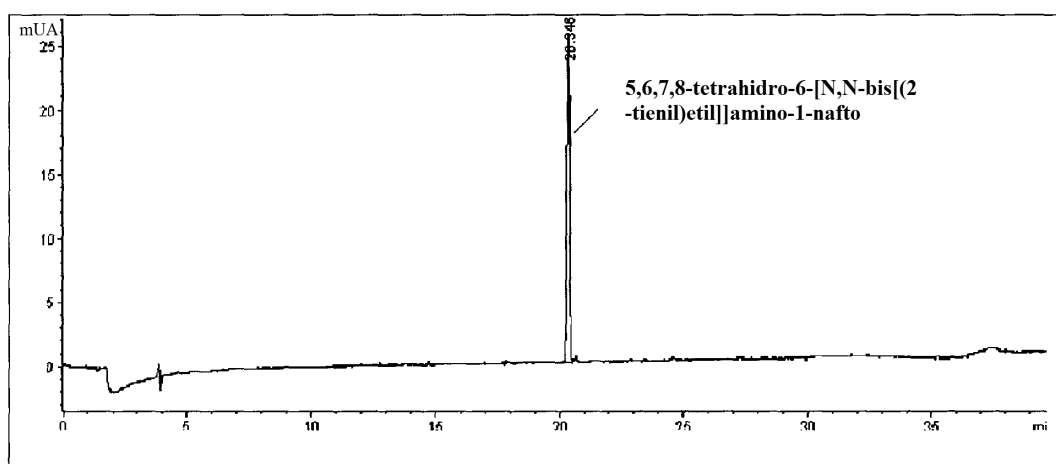


Fig 2-1

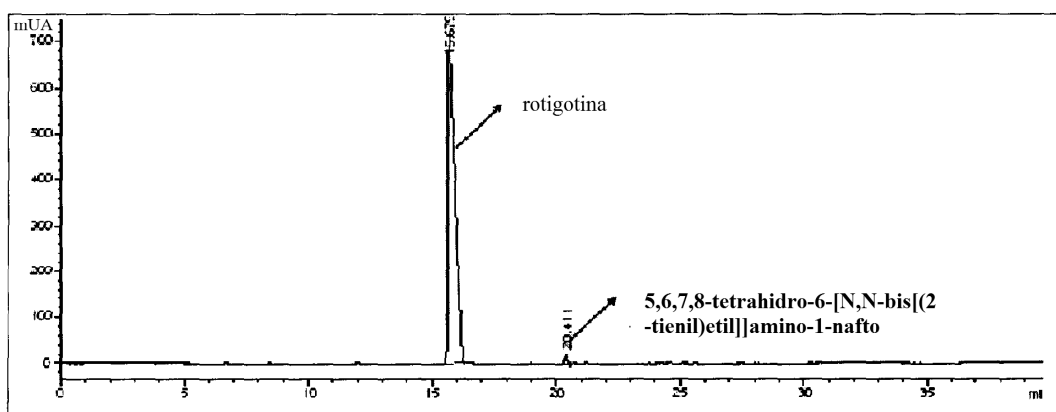


Fig 2-2