



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 498**

51 Int. Cl.:
C07D 213/75 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04718315 .7**

96 Fecha de presentación : **08.03.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1606261**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.12.2005**

54 Título: **Nuevo proceso para la preparación de roflumilast.**

30 Prioridad: **10.03.2003 EP 03005245**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2010

73 Titular/es: **Nycomed GmbH**
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es: **Kohl, Bernhard;**
Mueller, Bernd y
Palosch, Walter

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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 proceso para la preparación de roflumilast.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo proceso mejorado para la preparación de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN: roflumilast).

10 **Técnica anterior**

La solicitud de patente internacional WO 95/01338 describe la preparación de benzamidas dialcoxi-sustituidas, con inclusión de roflumilast, y el uso de las mismas como inhibidores de PDE4. Las solicitudes internacionales WO 94/02465 y WO 93/25517 describen también la preparación de benzamidas dialcoxi-sustituidas. En la solicitud de patente internacional WO 03/070279 se describen formas de dosificación orales que comprenden roflumilast. En la solicitud de patente internacional WO 03/099334 se describen preparaciones farmacéuticas aplicables tópicamente que comprenden roflumilast. La publicación Organic Process Research & Development 2, 157-168 (1998) describe procesos mejorados para la preparación de 3-(ciclopentiloxi)-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxibenzamida (INN: piclamilast).

En las solicitudes internacionales WO 94/02465 y WO 93/25517, las benzamidas dialcoxi-sustituidas se obtienen por reacción de derivados activados de ácido benzoico de la fórmula general



35 con aminas de la fórmula general R_3NH_2 . Los derivados activados de ácido benzoico mencionados son haluros de ácido, especialmente cloruros de ácido o bien anhídridos. La reacción puede tener lugar en presencia de una base, v.g. de una base orgánica tal como, por ejemplo, trietilamina, en presencia de una base cíclica tal como, por ejemplo, N-metilmorfolina o piridina, o bien en presencia de un hidruro de metanol alcalino tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano, dimetilformamida o diclorometano.

40 La 3-(ciclopentiloxi)-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxibenzamida (INN-piclamilast) se obtiene en WO 93/125517 por reacción de ácido 3-ciclopentil-4-metoxibenzoico, que ha sido desprotonizado con N-metilmorfolina, con 4-amino-3,5-dicloropiridina en tetrahydrofurano. En WO 94/02465, se prepara 3-(ciclopentiloxi)-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxibenzamida (INN: piclamilast) mezclando juntos y fundiendo subsiguientemente 4-amino-3,5-dicloropiridina y cloruro de 3-ciclopentiloxi-4-metoxibenzoílo.

50 En el proceso para preparación de roflumilast descrito en WO 95/01338, se añade gota a gota una solución de 0,0275 mol de cloruro de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoílo en tetrahydrofurano a una suspensión de 0,03 mol de 4-amino-3,5-dicloropiridina y 0,066 mol de NaH (en aceite mineral) en tetrahydrofurano a 15-20°C.

55 En el proceso mejorado descrito en Organic Process Research & Development 2, 157-168 (1998) para preparación de 3-(ciclopentiloxi)-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxibenzamida (INN-piclamilast), se añaden primeramente 0,218 mol de KOtBu a 0,22 mol de 4-amino-3,5-dicloropiridina a 90°C, y se añade luego una solución de 0,2 mol de cloruro de 3-ciclopentiloxi-4-metoxibenzoílo. La mezcla se hierve a reflujo durante algún tiempo, se enfría de nuevo a 90°C y se añaden después 0,218 mol adicionales de KOtBu. Esto va seguido nuevamente por ebullición a reflujo, antes de acabar la mezcla de reacción por métodos conocidos por las personas expertas.

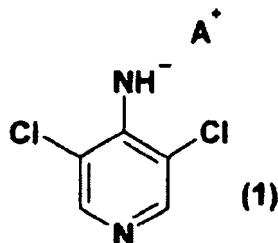
60 Ninguno de los procesos descritos en las solicitudes internacionales WO 93/25517 y WO 94/02465 para preparación de piclamilast, ni el proceso descrito en WO 95/01338 para preparación de roflumilast, resultan adecuados para la preparación industrial de roflumilast de alta pureza.

65 Aunque el proceso mejorado descrito en Organic Process Research & Development 2, 157-168 (1998) para preparación de 3-(ciclopentiloxi)-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxibenzamida (INN: piclamilast) ha sido ya optimizado para viabilidad en escala industrial, cuando se aplica análogamente a roflumilast conduce a la formación de más de 3% en peso del sub-producto N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-hidroxibenzamida, que no puede reducirse ni siquiera por recristalización múltiple.

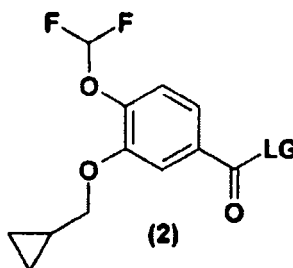
Descripción de la invención

Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que la formación de sub-productos, especialmente del subproducto arriba mencionado, puede evitarse muy sustancialmente cuando se hace reaccionar un derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico con un exceso del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina.

Un primer aspecto de la invención es por tanto un proceso para la preparación de roflumilast por reacción del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1)



en donde A⁺ es un catión potasio, con un derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2),



en donde LG es un grupo lábil adecuado seleccionado de un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un radical de la fórmula OC(O)-1-4C-alquilo, *caracterizado porque*

- (a) la relación molar del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) empleado al derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) es al menos 1,8 y como máximo 2,7, preferiblemente al menos 2 y como máximo 2,5, y de modo particularmente preferible 2,2,
- (b) la reacción del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) con el derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de dimetilformamida o N-metilpirrolidona,
- (c) la reacción del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) con el derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente inerte utilizado, y
- (d) se utiliza KOTBu para preparar el anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1).

LG es preferiblemente un átomo de cloro.

Alquilo 1-4C en la fórmula OC(O)-alquilo 1-4C es un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo.

La reacción del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) con un derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) se lleva a cabo preferiblemente en dimetilformamida o N-metilpirrolidona. Se prefiere muy particularmente el uso de dimetilformamida.

Un aspecto adicional de la invención es por consiguiente uno de los procesos descritos arriba para preparación de roflumilast, *caracterizado porque* la reacción del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) con un derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) se lleva a cabo en dimetilformamida.

ES 2 335 498 T3

Otro aspecto adicional de la invención es por consiguiente uno de los procesos arriba descritos para preparación de roflumilast, *caracterizado porque* la reacción del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) con un derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) se lleva a cabo en N-metilpirrolidona.

5 Las temperaturas de reacción para la conversión están comprendidas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado. La conversión se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 15 y 40°C, de modo muy particularmente preferible entre 20 y 30°C.

10 Un aspecto adicional de la invención es por consiguiente uno de los procesos arriba descritos para preparación de roflumilast, *caracterizado porque* la relación del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) con un derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 15 y 40°C, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 20 y 30°C.

15 En la reacción del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) con un derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) es posible añadir el anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) o el derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) al otro reactivo respectivo. Sin embargo, se prefiere el proceso en el que el derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico se añade como segunda sustancia reaccionante al anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1).

20 Derivados activados de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) son los haluros de ácido correspondientes, especialmente el cloruro de ácido y el bromuro de ácido, o bien el anhídrido [LG corresponde entonces a Cl, Br o OC(O)-alquilo C1-4]. En este contexto, se prefieren los haluros de ácido, siendo muy particularmente preferido el cloruro de ácido.

25 Un aspecto adicional de la invención es por tanto el proceso arriba descrito para preparación de roflumilast, *caracterizado porque* el derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico es un haluro de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoílo, especialmente cloruro de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoílo.

30 KOtBu es particularmente adecuado para preparación del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina.

La relación molar de KOtBu empleado a 4-amino-3,5-dicloropiridina está comprendida en este caso ventajosamente en el intervalo de 0,8 a 1,1, y preferiblemente en el intervalo de 0,9 a 1,0.

35 Un aspecto adicional de la invención es por consiguiente uno de los procesos arriba descritos para preparación de roflumilast, *caracterizado porque* la relación molar de base empleada a 4-amino-3,5-dicloropiridina en la formación del anión está comprendida entre 0,8 y 1,1, preferiblemente entre 0,9 y 1,0.

40 El derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico se prepara por métodos conocidos por las personas expertas.

45 El cloruro de ácido correspondiente se prepara, por ejemplo, preferiblemente por reacción de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico con cloruro de tionilo en presencia de cantidades catalíticas de dimetilformamida en un disolvente inerte. Un ejemplo de un disolvente inerte es tolueno o xileno; la reacción de clonación se lleva a cabo típicamente a 70 hasta 90°C.

50 El roflumilast preparado por los procesos arriba descritos se distingue por una pureza de $\geq 99\%$ en peso. La cristalización a partir de isopropanol/agua (relación: entre 85:15 y 100:0% en volumen, preferiblemente entre 90:10 y 95:5% en volumen) permite aumentar adicionalmente la pureza hasta $\geq 99,8\%$ en peso.

55 Un aspecto adicional de la invención es por consiguiente uno de los procesos arriba descritos para preparación de roflumilast, *caracterizado porque* el producto resultante del proceso se recrystaliza en una mezcla de isopropanol y agua (relación isopropanol/agua: entre 85:15 y 100:0% en volumen, preferiblemente entre 90:10 y 95:5% en volumen).

60 Los procesos de acuerdo con la invención para la preparación de roflumilast son útiles en particular para la preparación de roflumilast en gran escala; puede prepararse roflumilast de alta pureza en una escala de aproximadamente 5 a 500 kg por lote.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar adicionalmente la invención sin limitarla.

Síntesis de roflumilast - paso de acoplamiento

65 La suspensión de sal de potasio del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina en DMF (2-2,5 equivalentes) se introduce en un recipiente de reacción. Se añade lentamente una solución de cloruro de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoílo (1 equivalente) en DMF a esta suspensión mientras se agita enérgicamente a una temperatura de 15 a 40°C, preferiblemente 20 a 30°C. Una vez completada la reacción, se añade lentamente agua mientras se agita a 15-25°C, y se ajusta el pH a 2-3 con ácido clorhídrico.

ES 2 335 498 T3

El sólido se centrifuga o se filtra, se lava con agua, se resuspende en una solución de hidróxido de sodio (pH = 9-10), se centrifuga o se filtra de nuevo y se lava con agua. Este material húmedo bruto se somete, en caso deseado, a recristalización en una mezcla isopropanol/agua (relación entre 85:15 y 100:0, preferiblemente 95:5% en volumen). El producto resultante se centrifuga o se filtra y se seca a vacío a una temperatura que no exceda de 60°C.

Síntesis de cloruro de 3-ciclopropilmetoxi-difluorometoxibenzoílo

Se carga un recipiente de reacción con tolueno, una cantidad catalítica de DMF (1-5% en peso de la cantidad de cloruro de tionilo empleada) y 1 equivalente de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico. Mientras se agita, se añaden lentamente 1 a 4 equivalentes de cloruro de tionilo a 70 hasta 90°C.

Después que se completa la reacción, se concentra la mezcla de reacción a vacío a 45 hasta 60°C, y el tolueno empleado como disolvente se reemplaza por DMF; la solución de cloruro de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoílo resultante se utiliza sin purificación ulterior en el paso de acoplamiento subsiguiente.

Síntesis de la sal de potasio de 4-amino-3,5-dicloropiridina

Se carga un recipiente de reacción con DMF y 4-amino-3,5-dicloropiridina (1 equivalente). Mientras se agita enérgicamente, se añade en porciones terc-butoxido de potasio (0,8-1,1, preferiblemente 0,9-1,0 equivalentes) a una temperatura comprendida entre 15 y 30°C. Se obtiene una suspensión de la sal de potasio del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina y se emplea sin purificación ulterior para el paso de acoplamiento subsiguiente.

Proceso A: Proceso estándar como se ha descrito arriba; síntesis de la sal de potasio de 4-amino-3,5-dicloropiridina utilizando 1 equivalente de 4-amino-3,5-dicloropiridina y 1 equivalente de terc-butoxido de potasio.

Proceso B: Difiere del proceso A en que la sal de potasio de 4-amino-3,5-dicloropiridina se prepara utilizando 1 equivalente de 4-amino-3,5-dicloropiridina y 0,91 equivalentes de terc-butoxido de potasio.

Proceso C: Difiere del proceso estándar en que se utiliza como disolvente N-metilpirrolidona en lugar de DMF en el paso de acoplamiento y en la preparación de la sal de potasio de 4-amino-3,5-dicloropiridina.

Proceso D: Difiere del proceso estándar en que se emplean solamente 1,8 equivalentes, en lugar de 2-2,5 equivalentes, de la sal de potasio de 4-amino-3,5-dicloropiridina en el paso de acoplamiento.

Proceso E: Difiere del proceso estándar en que se emplean 2,7 equivalentes, en lugar de 2-2,5 equivalentes, de la sal de potasio de 4-amino-3,5-dicloropiridina en el paso de acoplamiento.

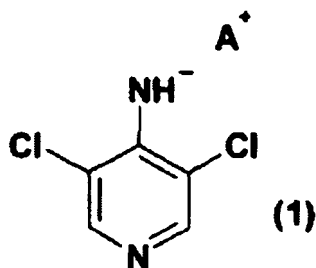
Proceso F: Difiere del proceso estándar en que la sal de potasio de 4-amino-3,5-dicloropiridina se prepara utilizando 1 equivalente de 4-amino-3,5-dicloropiridina y 1,83 equivalentes de terc-butoxido de potasio.

Proceso 6: El proceso mejorado descrito en Organic Process Research & Development 2, 157-168 (1998) para preparación de piclamilast (paso de acoplamiento) se aplica análogamente a la preparación de roflumilast.

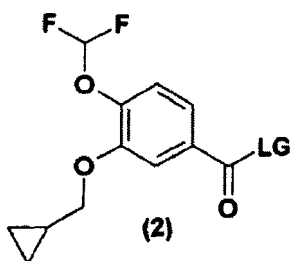
| Proceso | Pureza después de recristalización en isopropanol/agua (datos en % en peso) | Contenido de sub-producto N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-hidroxi-benzamida (datos en % en peso) |
|---------|---|--|
| A | ≥ 99.8 | < 0.05 |
| B | ≥ 99.8 | < 0.05 |
| C | ≥ 99.8 | < 0.05 |
| D | ≥ 99.8 | < 0.05 |
| E | ≥ 99.8 | < 0.05 |
| F | 96.2 | 0.8 |
| G | 95.4 | 3.47 |

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de roflumilast por reacción del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1)



en donde A^+ es un catión potasio, con un derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2),



en el cual LG es un grupo lábil adecuado seleccionado de un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un radical de la fórmula $OC(O)$ -alquilo C1-4, **caracterizado** porque

- (a) la relación molar del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) empleado al derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) es al menos 1,8 y como máximo 2,7,
- (b) la reacción del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) con el derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de dimetilformamida o N-metilpirrolidona,
- (c) la reacción del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) con el derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente inerte utilizado, y
- (d) se utiliza KOtBu para preparar el anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1).

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque la relación molar del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) empleado al derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) es al menos 2 y como máximo 2,5.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque la relación molar del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) empleado al derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) es 2,2.

4. Proceso con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la reacción del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) con un derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) se lleva a cabo en dimetilformamida.

5. Proceso con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la reacción del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) con un derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) se lleva a cabo en N-metilpirrolidona.

6. Proceso con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la reacción del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) con un derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 15°C y 40°C .

ES 2 335 498 T3

7. Proceso con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la reacción del anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (1) con un derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 20°C y 30°C.

5 8. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque el derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) es cloruro de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoílo.

10 9. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque el derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) es bromuro de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoílo.

15 10. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque el derivado activado de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico (2) es un alquiléster C1-4 de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico.

20 11. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones la 10, **caracterizado** porque el producto resultante del proceso se recristaliza en una mezcla de isopropanol y agua, estando comprendida la relación isopropanol/agua entre 85:15 y 100:0% en volumen.

25 12. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque el producto resultante del proceso se recristaliza en una mezcla de isopropanol y agua, estando comprendida la relación isopropanol/agua entre 90:10 y 95:5% en volumen.

30

35

40

45

50

55

60

65