



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 479**

51 Int. Cl.:
C07D 333/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06828814 .1**

96 Fecha de presentación : **13.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1937662**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de duloxetina.**

30 Prioridad: **18.10.2005 IT MI05A1970**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.12.2009

73 Titular/es: **SOLMAG S.p.A.**
Via della Vittoria 89, Cassino d'Alberi
26837 Mulazzano, LO, IT

72 Inventor/es: **Frigoli, Samuele;**
Fuganti, Claudio y
Pizzocaro, Roberta

74 Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

ES 2 330 479 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

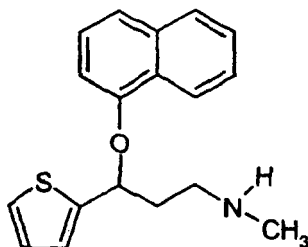
Procedimiento para la preparación de duloxetina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de éteres mixtos de 1-naftol, en particular de duloxetina 1a:

10

15



20

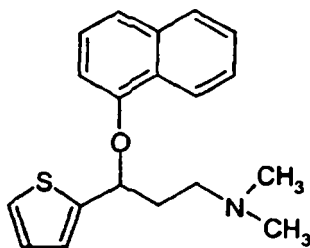
1a**Antecedentes de la invención**

25

La preparación de éteres mixtos de 1-naftol suscita un interés notable, dado que considera, por ejemplo, la síntesis de duloxetina 1a ((+)-(S)-N-metil-γ-(1-naftaleniloxi)-2-tiofenopropanamina), cuya sal de hidrocloreuro se usa como antidepresivo. El documento EP 273 658 da a conocer dos métodos para la preparación de duloxetina o de su precursor 1b:

30

35



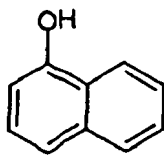
40

1b

Un primer procedimiento comprende el uso de 1-naftol 3a

45

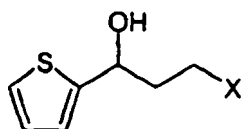
50

**3a**

55

y de compuestos de fórmula 2

60



65

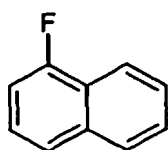
2

en particular el compuesto 2a en el que X = N(CH₃)₂.

ES 2 330 479 T3

El enlace éter en los compuestos 1a y 1b se forma mediante la reacción de Mitsunobu, que consiste en el tratamiento en un disolvente de éter, por ejemplo tetrahidrofurano, de compuestos 3a y 2 con cantidades equimoleculares de trifenilfosfina y de un éster de ácido azodicarboxílico (normalmente el éster diisopropílico). De esta manera el enlace éter se forma con inversión de configuración, obteniendo como subproductos cantidades equimoleculares de óxido de trifenilfosfina e hidrazodicarboxilato de diisopropilo, cuya separación del éter deseado es difícil. El sustituyente X en los compuestos 2 puede ser, además de $-N(CH_3)_2$, cualquier grupo saliente bueno susceptible de sustituirse con una función nitrógeno que permita obtener (+)-duloxetina 1a. La reacción de Mitsunobu con el compuesto 2a avanza durante más de 24 h. La razón equimolar de los dos reactivos (trifenilfosfina y azodicarboxilato) con respecto a los compuestos 2 y 3a y los tiempos de reacción prolongados hacen que este procedimiento sintético no sea muy rentable, incluso si avanza con inversión de configuración en el carbono que porta oxígeno en los compuestos 2.

Un método para la síntesis de duloxetina 1a que se prefiere con respecto al notificado anteriormente prevé el uso de 1-fluoronaftaleno 3b



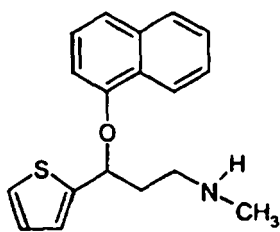
3b

y 2a como sustratos. El compuesto 2a se convierte en el correspondiente alcóxido mediante tratamiento con una base fuerte, por ejemplo NaH; el alcóxido reemplaza el flúor en la posición 1 de 3b, conduciendo a 1b. La reacción de sustitución del flúor en el anillo aromático es una reacción particular que implica un producto intermedio iónico (producto intermedio de *Meisenheimer*) y que se produce, según el estado de la técnica, en N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido. Cuando se usa NaH como base en DMSO, no debe superarse una temperatura de 60-70°C. En particular, según el documento EP 273 658, el compuesto 1b se obtiene a partir de 3b y 2a en N,N-dimetilacetamida, mediante tratamiento de 2 con hidruro de sodio, a una temperatura de 70°C, para producir el alcóxido, seguido de adición de 1-fluoronaftaleno 3b en una cantidad equimolecular, calentando a 110°C durante 60 min. El producto deseado 1b se recupera como oxalato cristalino con un rendimiento del 76%.

Exposición de la invención

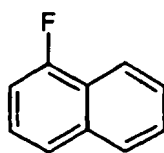
Se ha descubierto ahora que la síntesis de duloxetina, en particular de su precursor 1b, puede llevarse a cabo más convenientemente a partir de los compuestos 2 y 3b, si se usa 1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidina (DMPU) como disolvente en lugar de dimetilacetamida.

Por consiguiente, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de duloxetina 1a:



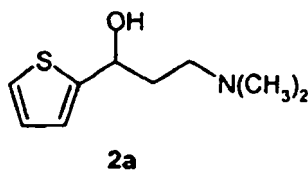
1a

que comprende la reacción entre 1-fluoronaftaleno 3b

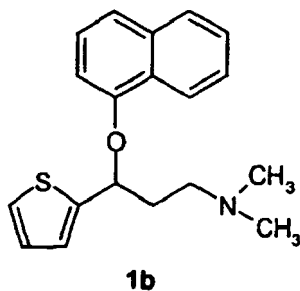


3b

y 3-N,N-dimetilamino-1-(2-tienil)-propan-1-ol 2a



10 para dar ((+)-(S)-N,N-dimetil- γ -(1-naftaleniloxi)-2-tiofenopropanamina) 1b:



25 y la conversión de 1b en duloxetina 1a, caracterizado porque la reacción entre 2a y 3b se lleva a cabo en 1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidina (DMPU) como disolvente.

30 Normalmente, la reacción tiene lugar a una temperatura que oscila desde 70 hasta 120°C, durante un tiempo que oscila desde 45 min. hasta 8 horas.

35 Ejemplos comparativos para la síntesis de 1b a partir de 1-fluoronaftaleno 3b y 3-N,N-dimetilamino-1-(2-tienil)-propan-1-ol 2a, llevados a cabo usando DMPU y dimetilacetamida como disolventes, demostraron que la DMPU es económicamente más ventajosa que la dimetilacetamida, ya que requiere temperaturas de reacción menores, tiempos de reacción más cortos y proporciona rendimientos superiores.

40 Normalmente, el compuesto 1b se recupera como el oxalato, que posteriormente se hidroliza y se somete a cristalización fraccionada con ácido tartárico; el compuesto 1b se recupera de nuevo mediante hidrólisis y cada enantiómero se desmetila para dar duloxetina 1a. Los enantiómeros de duloxetina también se separan mediante la cristalización fraccionada de los respectivos oxalatos, la hidrólisis de las sales, la conversión en hidrocloreuro y la recrystalización en etanol.

La invención se ilustra con mayor detalle en la siguiente sección experimental.

45 Sección experimental

1. Experimentos comparativos - Síntesis de (+)-(S)-N,N-dimetil- γ -(1-naftaleniloxi)-2-tiofenopropanamina) 1b o bien en dimetilacetamida o bien en DMPU

50 Se suspendió hidruro de sodio o bien en dimetilacetamida o bien en DMPU en un ligero exceso molar con respecto al alcohol 2a, que se añadió con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta 70°C durante 30 min., después se añadió lentamente 1-fluoronaftaleno 3b, manteniendo de nuevo con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, entonces se aumentó la temperatura y se mantuvo a 80 ó 100°C durante el tiempo requerido. Después de eso, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se le añadieron algunos ml de etanol para destruir cualquier exceso de NaH y se vertió en 2 volúmenes de hielo, seguido de tres extracciones con 2 volúmenes de etil éter. Se lavó la fase de éter tres veces con 1 volumen de agua y una vez con una disolución de NaCl saturada. Tras secar sobre sulfato de sodio, se eliminó mediante evaporación el disolvente y se llevó el residuo aceitoso a tres volúmenes de metanol y se le añadieron en frío 1,3 equiv. molares de ácido oxálico en metanol. Se evaporó hasta sequedad la mezcla resultante y se recrystalizó el residuo sólido o bien en metanol caliente o bien en acetato de etilo/metanol. Se secó y se pesó el oxalato cristalino recuperado mediante filtración.

60 Oxalato de 1b: ¹H RMN (DMSO - d₆) δ (8,27 (1H, m), 7,85 (1H, m), 7,53 (2H, m), 7,44 (2H, m), 7,33 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 3,5, 5,0 Hz), 6,02 (1H, dd, J = 4,9, 7,7 Hz), 3,25 (1H, m), 3,15 (1H, m), 2,70 (6H, s), 2,58 (1H, m), 2,39 (1H, m).

65 Se hizo un seguimiento de los experimentos en el tiempo mediante el análisis de CG/EM de alícuotas de muestra y se determinó el rendimiento con respecto al peso de oxalato de 1b recuperado en forma cristalina pura tras la finalización de la reacción.

ES 2 330 479 T3

En particular, se calcularon los rendimientos de 1b que resultan de la adición de 1,05 equiv. molares de 1-fluoronaftaleno 3b a la sal de sodio de 2a, que se había obtenido con 1,1 equiv. molares de NaH (suspensión al 60% en aceite) en DMPU y dimetilacetamida respectivamente a 70°C durante 30 min.

5 Los resultados se notifican a continuación en el presente documento.

- 1) A 100°C y con un 2% de 2a en DMPU, 2a desapareció completamente tras 50 min. y se obtuvo 1b como oxalato cristalino con un rendimiento del 84%, mientras que en dimetilacetamida tras el mismo tiempo el 13% de 2a permanecía sin reaccionar y la reacción terminó con la desaparición completa de 2a (que es el sustrato limitante) tras 180 min.
10
- 2) A 100°C y con un 10% de 2a en DMPU, el 3% de 2a permanecía sin reaccionar tras 50 min., mientras que en dimetilacetamida el porcentaje de 2a sin reaccionar era del 14%. La reacción se completó en DMPU tras 90 min. y en dimetilacetamida tras 300 min. (concentración de 2a inferior al 1%).
15
- 3) A 80°C y con un 2% de 2a en DMPU, 2a desapareció completamente tras 50 min. y se obtuvo oxalato de 1b con un rendimiento del 85%, mientras que en dimetilacetamida un 4% de 2a estaba todavía sin reaccionar tras 300 min. Si se interrumpe la reacción en este momento, el oxalato de 1b resultante está contaminado con 2a. La separación de los oxalatos de 2a y 1b mediante cristalización fraccionada es difícil e implica pérdidas notables. En el presente caso, el producto bruto de reacción de este experimento condujo a oxalato de 1b con un contenido en 2a inferior al 0,5% tras 3 cristalizaciones en acetato de etilo/metanol y con un rendimiento final del 48%.
20

Es por tanto de suma importancia que tras la finalización de la reacción 1b esté libre de 2a, porque la purificación de los oxalatos mediante cristalización fraccionada implica una disminución notable de los rendimientos.
25

2. Síntesis de (+) y (-)-duloxetina 1a

Se obtuvieron (+) y (-)-duloxetina 1a a partir de oxalato de 1b racémico según un método conocido, hidrolizando la base 1b del oxalato mediante tratamiento con un exceso de NaOH acuoso y extracción de la base libre con etil éter. Se combinó la base libre respectivamente con una forma no natural y una natural de ácido tartárico para dar, tras tres cristalizaciones de la sal cristalina en etanol absoluto, las sales de (+) y (-) 1a. Se recuperaron las bases libres mediante tratamiento con un exceso de base acuosa y extracción con un disolvente de éter. Se llevó a cabo la N-desmetilación de (+) y (-) 1b mediante tratamiento con cloroformiato de fenilo en tolueno a reflujo y posterior hidrólisis básica en un disolvente de alto punto de ebullición. Se purificaron (+) y (-)-duloxetina 1a mediante la cristalización de los correspondientes oxalatos y se convirtieron las bases libres obtenidas tal como se describió anteriormente en hidroclouros mediante tratamiento con HCl gaseoso en etanol. Se evaporaron hasta sequedad las disoluciones y se cristalizó el residuo en etanol en ebullición. El exceso enantiomérico de los productos, determinado mediante HPLC en una columna Chiracel OD (hexano/isopropanol/trietilamina) era superior al 99,9%.
30
35
40

Hidrocloruro de (+)-1a: ^1H RMN (DMSO - d_6) δ (8,26 (1H, m), 7,85 (1H, m), 7,52 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,34 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,98 (1H, dd, $J = 3,7, 4,8$ Hz), 6,14 (1H, dd, $J = 5,6, 7,3$ Hz), 3,07 (2H, m), 2,55 (4H, m + s), 2,39 (1H, m); $[\alpha]_D^{20} = +121$ (c 1,00, metanol).
45
50
55
60
65

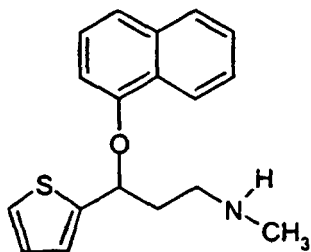
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de duloxetine 1a:

5

10

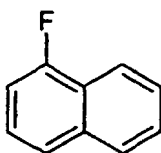
15

**1a**

20

que comprende la reacción entre 1-fluoronaftaleno 3b

25

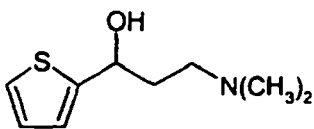
**3b**

30

y 3-N,N-dimetilamino-1-(2-tienil)-propan-1-ol 2a

35

40

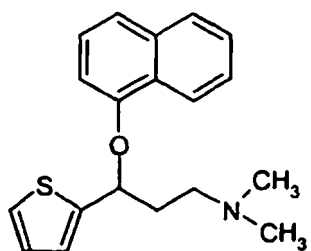
**2a**

45

para dar ((+)-(S)-N,N-dimetil-γ-(1-naftaleniloxi)-2-tiofenopropanamina) 1b:

50

55

**1b**

60

y la conversión de 1b en duloxetine 1a, **caracterizado** porque la reacción entre 2a y 3b se lleva a cabo en 1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidina como disolvente.

65