

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 870 476**

51 Int. Cl.:

C07C 209/44 (2006.01)

C07C 211/14 (2006.01)

C07C 209/62 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2016 PCT/IB2016/055439**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.03.2017 WO17046695**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2016 E 16845804 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2021 EP 3350154**

54 Título: **Un proceso mejorado para la preparación de diclorhidrato de trientina**

30 Prioridad:

18.09.2015 IN 3560MU2015

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

27.10.2021

73 Titular/es:

**EMCURE PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
Emcure House T-184 M.I.D.C. Bhosari
Pune, Maharashtra 411026, IN**

72 Inventor/es:

**GURJAR, MUKUND;
JOSHI, SHASHIKANT;
PARDESHI, DEVISING;
KAMBLE, MANGESH;
GIRASE, LAKINDRASING y
MEHTA, SAMIT**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 870 476 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

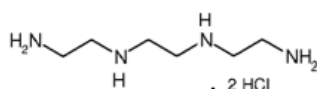
Un proceso mejorado para la preparación de diclorhidrato de trientina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de clorhidrato de trientina con la pureza deseada. Específicamente, la invención se refiere a un proceso para la preparación de diclorhidrato de trientina (1) que comprende la reacción de trietilentetramina protegida con ácido clorhídrico en un medio acuoso para producir directamente la sal diclorhidrato correspondiente que tiene la pureza deseada.

Antecedentes de la invención

15 La trientina, químicamente conocida como trietilentetramina o N,N'-bis(2-aminoetil)-1,2-etanodiamina pertenece a la clase de las polietilen poliaminas. El diclorhidrato de trientina es un agente quelante que se usa para unir y eliminar el cobre del cuerpo en el tratamiento de la enfermedad de Wilson.



diclorhidrato de trientina (1)

25 La formulación de diclorhidrato de trientina, desarrollada por Aton con el nombre comercial SYPRINE, fue aprobada por la USFDA el 8 de noviembre de 1985 para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Wilson que son intolerantes a la penicilamina. El diclorhidrato de trientina, debido a su actividad sobre la homeostasis del cobre, se está estudiando para diversas aplicaciones potenciales para el tratamiento del daño de órganos internos en diabéticos, la enfermedad de Alzheimer y el cáncer.

30 En la técnica anterior se han descrito varios métodos de síntesis para la preparación de trietilentetramina (TETA) y la correspondiente sal de diclorhidrato.

35 La patente US 4,806,517 describe la síntesis de trietilentetramina a partir de etilendiamina y monoetanolamina mediante el uso de catalizador de fósforo soportado por Titania, y las patentes US 4,550,209 y US 5,225,599 describen la condensación catalítica de etilendiamina y etilenglicol para la síntesis de trietilentetramina lineal usando catalizadores como trimetilen difosfonato de circonio, o compuestos de metatungstato de dióxido de titanio y dióxido de circonio.

40 La patente US 4,503,253 describe la preparación de trietilentetramina por reacción de un compuesto de alcanolamina con amoníaco y una alquilenamina que tiene dos grupos aminos primarios en presencia de un catalizador, tal como ácido fosfórico soportado en donde el soporte está compuesto de sílice, alúmina o carbono.

45 Los métodos descritos anteriormente para la preparación de trietilentetramina requieren altas temperaturas y presión. Además, debido a las diversas reacciones secundarias posibles y las consiguientes impurezas asociadas, es difícil controlar la pureza de la amina deseada.

50 La patente CN 102924289 describe un proceso para el diclorhidrato de trientina que comprende la reducción de N,N'-dibencil-,N,N'-bis[2-(1,3-dioxo-2H-isoindolil)etil]etanodiamina mediante el uso de hidrato de hidrazina para dar N,N'-dibencil-,N,N'-bis(2-aminoetil)etanodiamina, que, tras la condensación con cloroformiato de bencilo dio N,N'-dibencil-,N,N'-bis[2-(Cbz-amino)etil]etanodiamina, y posterior desprotección reductora para dar el compuesto deseado.

55 La patente CS 197,093 describe un proceso que comprende la reacción de trietilentetramina con ácido clorhídrico concentrado para obtener la sal de tetraclorhidrato cristalina. La posterior reacción de la sal con etóxido de sodio en solvente etanol, la filtración del cloruro de sodio sólido que se genera en el proceso, seguido de enfriamiento lento y cristalización del filtrado proporcionó la sal de diclorhidrato. Opcionalmente, se pasó una solución acuosa de la sal de tetraclorhidrato a través de una columna de un intercambiador de aniones y el eluato que contenía la base libre se trató con una cantidad calculada del tetraclorhidrato, se evaporó y el residuo se cristalizó en etanol acuoso para producir la sal de diclorhidrato.

60 El proceso es bastante tortuoso y engorroso, pues requiere el uso de bases fuertes, filtración del cloruro de sodio y da como resultado rendimientos tan bajos como el 60 %.

65 La patente US 8,394,992 describe un método para la preparación de diclorhidrato de trietilentetramina en donde la trietilentetramina protegida con butoxicarbonilo terciario (boc) se convierte primero en su sal de tetraclorhidrato mediante el uso de un gran exceso de ácido clorhídrico en solvente isopropanol, seguido del tratamiento de la sal de tetraclorhidrato

5 resultante con una base fuerte como alcóxido de sodio para producir la base libre de amina (TETA) y la sal de cloruro de sodio en condiciones anhidras. La amina libre se extrae con metil terc-butil éter (TBME), seguido de la eliminación de la sal de cloruro de sodio y finalmente la base libre de amina TETA se trata con ácido clorhídrico en solvente etanol para dar la sal de clorhidrato de trientina.

El método tiene los siguientes inconvenientes.

10 a) Proceso largo que comprende el tratamiento de la sal de tetraclorhidrato con una base en condiciones anhidras para obtener la amina y su posterior conversión en diclorhidrato de TETA, que incluye una serie de operaciones unitarias tales como extracción con solvente, lavado del sólido filtrado, concentración del solvente, cristalización en varias etapas de síntesis, etc.

b) Uso de cantidades excesivas de ácido clorhídrico así como también solventes alcohólicos y etéreos anhidros.

15 c) Requisito estricto de eliminación completa del cloruro de sodio formado durante el proceso. Si la sal no se elimina escrupulosamente, es poco probable que el producto final, la sal de clorhidrato de trientina, pase la prueba de cenizas sulfatadas, que indica una eliminación completa de las impurezas inorgánicas del producto farmacéutico.

20 La patente KR 20080022940 describe un método para la preparación de la sal de diclorhidrato de trietilentetramina mediante la disolución de la base libre de trietilentetramina en metanol y la sal de diclorhidrato se forma mediante la adición de 2 equivalentes molares de ácido clorhídrico concentrado acuoso a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para eliminar el metanol y el agua, y el residuo se diluyó con isopropanol y se concentró. Finalmente, se añadió una mezcla 1:1 de metanol:isopropanol, se agitó y se filtró para obtener una mezcla de diclorhidrato de trietilentetramina y una impureza. Después, la sal de clorhidrato impura se recristalizó en etanol en donde se eliminó un material insoluble por filtración de la mezcla caliente y el filtrado se enfrió a 0 °C y se filtró para obtener la sal de diclorhidrato de trietilentetramina. La sal de triclorhidrato/tetraclorhidrato de trietilentetramina es insoluble en etanol, por lo tanto, se separa como impureza.

25 Journal of Chemical Research 2005 (4), 233-235; XP055551215 describe un método para la preparación de diclorhidrato de trientina a partir de una base libre de trietilentetramina de grado técnico e identifica tres impurezas [N,N-bis-(2-aminoetil)-1,2-etanodiamina, 1,4-piperazina dietanamina y N-[2-(1-piperazinil)etil]-1,2-etanodiamina que generalmente se forman durante su síntesis. El método es breve y solo menciona que se añadió ácido clorhídrico concentrado al hidrato de trien hasta un pH de 7,8, sin embargo, no se menciona la cantidad de ácido clorhídrico que se debe añadir, ya que incluso un ligero exceso de adición de ácido clorhídrico conduce a la formación de clorhidratos superiores que se necesitan eliminar durante la purificación. Además, no se mencionan las condiciones en las que es probable que se forme el producto deseado o sus impurezas. Además, la sal de diclorhidrato obtenida se purifica de nuevo mediante recristalización en etanol al 95 % donde la sal de triclorhidrato insoluble se elimina como impureza durante el proceso de recristalización.

30 Por tanto, es evidente que todavía existe la necesidad de un proceso conveniente, rentable e industrialmente viable para la síntesis de diclorhidrato de trietilentetramina (1) que evite lo siguiente.

35 a) largas rutas de síntesis para la protección y desprotección de las aminas reactivas y productos intermedios,

40 b) uso excesivo de solventes orgánicos,

c) uso de ácidos minerales en múltiples etapas

El proceso elimina además el uso de bases fuertes, y también controla el número de operaciones unitarias, pero proporciona el diclorhidrato deseado en forma sustancialmente pura con buen rendimiento.

45 Los presentes inventores han desarrollado un nuevo proceso para la síntesis de diclorhidrato de trietilentetramina (1) que comprende una única etapa de tratamiento de la amina protegida con Boc (6) con ácido clorhídrico para dar la sal de diclorhidrato deseada (1) en forma sustancialmente pura y con buen rendimiento.

50 De esta manera, los presentes inventores han desarrollado un proceso conveniente y rentable, mediante la hábil manipulación de las etapas de desprotección, formación de sal y aislamiento durante la síntesis del diclorhidrato deseado (1). El método evita las largas etapas de síntesis, las bases fuertes, el uso excesivo de solventes orgánicos, el uso de equivalentes multimolares de ácido mineral y elimina de manera más significativa la posibilidad de trazas de sales inorgánicas en el producto final. El uso de ácido clorhídrico en cantidades subequimolares para la reacción de desprotección y preparación de la sal simultánea, da como resultado la formación selectiva de la sal diclorhidrato.

55 Objeto de la invención

60 Un objetivo de la presente invención es proporcionar diclorhidrato de trietilentetramina de Fórmula (1) que tiene la pureza deseada mediante un proceso conveniente y económico que no implica cantidades excesivas de solventes orgánicos y ácido clorhídrico.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso eficaz para la preparación de diclorhidrato de trietilentetramina (1), en donde se trata trietilentetramina protegida con Boc (6) con cantidades subequimolares de ácido clorhídrico en un sistema acuoso para proporcionar la sal de diclorhidrato directamente en una sola etapa.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un método para la síntesis de diclorhidrato de trietilentetramina de Fórmula (1) en forma sustancialmente pura.

5 Un aspecto de la invención se refiere a la reacción de N-(2-aminoetil)-N-2-[(2-aminoetil)(terc-butoxi)carbonil]amino]etil}carbamato de terc-butilo de Fórmula (6), con ácido clorhídrico en un sistema acuoso en el intervalo de temperatura de 80-110 °C para dar diclorhidrato de trietilentetramina (1).

Otros objetivos de la presente invención se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

10

Descripción detallada de la invención

15 Los presentes inventores, en su búsqueda por desarrollar un proceso conveniente, comercialmente viable y económico para obtener diclorhidrato de trientina conforme a las especificaciones reglamentarias, llevaron a cabo una amplia experimentación destinada a minimizar las etapas de síntesis por eliminación de las rutas tortuosas descritas en la técnica anterior. Sorprendentemente, se observó que era posible un proceso directo de una sola etapa para la preparación de la sal de diclorhidrato cuando la reacción de la amina terciaria protegida con butoxicarbonilo (6) con el ácido clorhídrico se llevó a cabo en un sistema acuoso de 80 a 110 °C en el intervalo de pH de 7-8. En esta reacción, el ácido clorhídrico que se usó en cantidades inferiores de equivalentes molares con respecto al reactivo de la amina protegida, cumplió el doble propósito de desprotección del grupo protector y formación de la sal, lo que proporcionó la formación selectiva de diclorhidrato. También se observó que la reacción se podía llevar a cabo a presión moderada en una autoclave o a presión atmosférica.

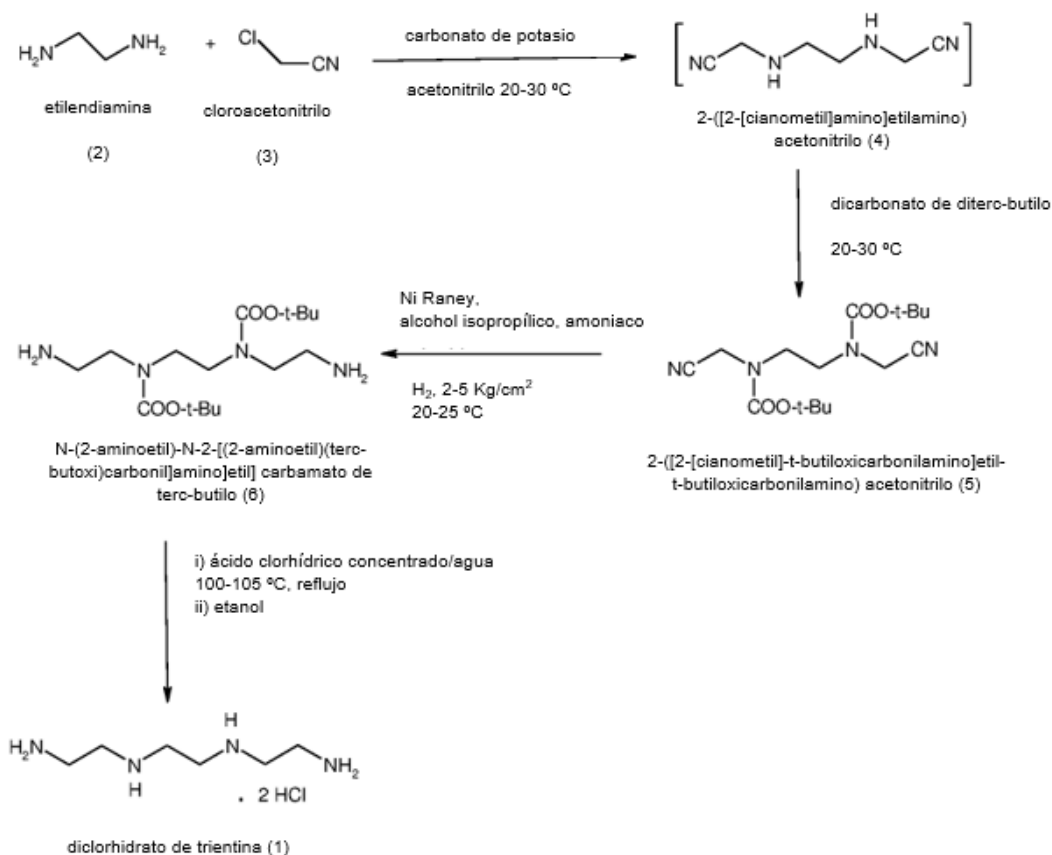
20

25 Esta nueva estrategia evita así la larga y lenta secuencia de reacciones de preparación de la sal de tetraclorhidrato a partir de la diamina protegida, su conversión en una base libre de trientina, seguida de la reconversión en la sal de diclorhidrato por reacción con ácido clorhídrico. En consecuencia, se evita el uso de equivalentes multimolares de ácido clorhídrico, los solventes orgánicos excesivos y las múltiples operaciones unitarias en etapas intermedias, y proporciona un proceso conveniente y robusto para producir la sal de diclorhidrato (1) que cumple con los requisitos reglamentarios.

25

30 Un aspecto destacable del método incorporado fue que no hubo formación de cloruro de sodio durante el proceso, por lo que se eliminaron las operaciones unitarias de separación y filtración de la sal y, lo que es más importante, se evitaron los problemas asociados con el contenido de cenizas sulfatadas que dificultaban la pureza del producto final; la sal de diclorhidrato.

30



Esquema 1: Método requerido en la presente invención para la preparación de diclorhidrato de trietilentetramina (1)

En una modalidad, el N-(2-aminoetil)-N-2-[(2-aminoetil)-(terc-butoxi)carbonil]amino]etil]carbamato de terc-butilo, Fórmula (6) se trató con ácido clorhídrico concentrado.

La cantidad de ácido clorhídrico empleada para la desprotección del grupo amino y la posterior formación de diclorhidrato estaba en el intervalo de 1,6 a 2,1 equivalentes con respecto a la diamina terciaria protegida con butoxicarbonilo (6).

Se observó que, eventualmente, si durante la reacción el pH era excesivamente más alto o bajo que el intervalo de 7 a 8, había problemas para aislar la sal de diclorhidrato deseada, lo que daba como resultado una pérdida sustancial de rendimiento.

La mezcla de reacción se calentó en el intervalo de temperatura de 80-110 °C.

La reacción se llevó a cabo a presión atmosférica o en un recipiente a presión (autoclave) en donde la presión se mantuvo en el intervalo de 2-10 kg/cm².

Una vez completada la reacción controlada por TLC, la mezcla de reacción acuosa se concentró y se añadió etanol al residuo. La mezcla se calentó hasta obtener una solución clara. El enfriamiento posterior de la mezcla de reacción, la filtración y el secado produjeron el compuesto deseado, diclorhidrato de trietilentetramina (1), con un rendimiento de alrededor de 80 % y una pureza ≥ 98 % (pureza dentro de los límites de USP).

El compuesto (6) se preparó siguiendo los métodos conocidos de la reacción de etilendiamina (2) con cloroacetnitrilo (3) mediante el uso de carbonato de potasio como base y solvente de acetnitrilo para dar 2-([2-(cianometil)amino]etil)amino]acetnitrilo (4). El compuesto (4) se trató posteriormente con dicarbonato de diterc-butilo y el dinitrilo protegido con boc resultante (5) se hidrogenó mediante el uso de níquel Raney, amoniaco y alcohol isopropílico para producir el compuesto (6).

Alternativamente, la preparación del compuesto (4) y su posterior reacción con dicarbonato de diterc-butilo se llevó a cabo in situ.

Los ejemplos siguientes tienen como objetivo ilustrar la presente invención. Estos ejemplos ilustran la invención y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

EJEMPLOS

5

Ejemplo 1: Preparación de 2-([2-[cianometil]-t-butiloxicarbonilamino]etil-t-butiloxicarbonilamino)acetonitrilo (5)

10

Se añadió carbonato de potasio (481,9 g) a una mezcla agitada de etilendiamina (100,0 g) en acetonitrilo (800 ml) y se enfrió a alrededor de 10 °C. Se añadió gradualmente cloroacetonitrilo (263,8 g) a la misma temperatura y se agitó a 25-30 °C, hasta que se completó la reacción, según se controló por HPLC. La mezcla se enfrió a 5-15 °C y se le añadió Boc-anhídrido (762,1 g), seguido de agitación a la misma temperatura. La temperatura se elevó a 25-30 °C y la mezcla se agitó hasta que se completó la reacción, según se controló por HPLC.

15

La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. Se añadió tolueno al residuo y la mezcla se calentó a alrededor de 70 °C seguido de enfriamiento y filtración para dar 2-([2-[cianometil]-t-butiloxicarbonilamino]etil-t-butiloxicarbonilamino)acetonitrilo (5). Rendimiento: 506,8 g
% de Rendimiento: 89,9 %

20

Ejemplo 2: Preparación de (N-2-aminoetil)-N-([2-[(2-aminoetil)t-butiloxi]carbonilamino]etil)carbamato de terc-butilo (6)

25

Se cargó níquel Raney (120,0 g) en isopropanol (100 ml) en una autoclave, seguido de una mezcla del compuesto 5 (200 g) en isopropanol (400 ml). Se cargó gradualmente en la autoclave una solución de amoníaco fría preparada por purga de gas amoníaco en 1400 ml de isopropanol, equivalente a 125 g de amoníaco, y la reacción se llevó a cabo a alrededor de 15-25 °C bajo una presión de hidrógeno de 2-5 kg/cm.².

30

Una vez completada la reacción, según se controló por HPLC, la mezcla se filtró, se concentró y se añadió metil terc-butil éter al residuo. La mezcla se calentó a alrededor de 50 °C, seguido de enfriamiento de la masa, agitación, siembra opcional con el compuesto 6 y filtración, para dar (N-2-aminoetil) N-([2-[(2-aminoetil)-(terc-butiloxi)carbonilamino]etil)carbamato de terc-butilo.
Rendimiento: 174 g
% de Rendimiento: 85 %

Ejemplo 3: Preparación de diclorhidrato de trietilentetramina (1)

35

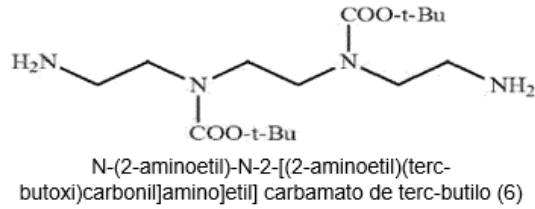
Se añadió gradualmente ácido clorhídrico concentrado (121,5 g) a una mezcla agitada de N-(2-aminoetil)-N-2-[(2-aminoetil)-(terc-butoxi)carbonil]amino]etil)carbamato de terc-butilo (compuesto 6, 200,0 g) y agua (1400 ml) a 20-30 °C. La mezcla de reacción se calentó en el intervalo de temperatura de 100-105 °C hasta que se completó la reacción, según se controló por HPLC, destilando agua opcionalmente, de requerirlo.

40

La mezcla de reacción se concentró y se añadió etanol (600 ml) al residuo, seguido de calentamiento hasta que se obtuvo una solución transparente. La mezcla de reacción se enfrió gradualmente con agitación, se filtró y se secó para proporcionar diclorhidrato de trietilentetramina (1).
Rendimiento: 88,9 g, (70 %)
Pureza: ≥ 99 %

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de diclorhidrato de trientina que comprende la reacción de N-(2-aminoetil)-N-2-[2-aminoetil-(terc butoxi)carbonil]amino]etil]carbonato de terc-butilo, de Fórmula (6), con 1,6 a 2,1 equivalentes molares de ácido clorhídrico en un medio acuoso para dar diclorhidrato de trientina, sin la formación de tetraclorhidrato de trientina.



2. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la temperatura de reacción se mantiene en el intervalo de 80 °C a 110 °C.
3. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, que comprende además la concentración de la masa de reacción, el tratamiento con etanol, el enfriamiento y la filtración.
4. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo de 80 a 110 °C en una autoclave o a presión atmosférica.