



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 734**

51 Int. Cl.:  
**C07D 209/48** (2006.01)  
**C07C 67/317** (2006.01)  
**C07C 69/738** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05799938 .5**  
96 Fecha de presentación : **02.11.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1833790**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2007**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 5-(dicarboxiimido)levunilato de alquilo y 4-oxo-pentenoato de alquilo.**

30 Prioridad: **03.11.2004 SE 0402679**

73 Titular/es: **ALFA-SYNTHON AB.**  
**Magistratsvägen 10**  
**226 43 Lund, SE**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.08.2011**

72 Inventor/es: **Yom-Tov, Baruch**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.08.2011**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 363 734 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 5-(dicarboxiimido)levunilato de alquilo y 4-oxo-pentenoato de alquilo

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de ésteres de ácido dicarboxiimidolevunílico y trans 4-oxo-2-pentenoato de alquilo (tal como trans-β-acetilacrilato de metilo).

**Antecedentes de la invención**

10 Los derivados de ácido δ-aminolevunílico (DALA) se han sometido recientemente a una investigación y un estudio exhaustivos y en número creciente, debido a sus efectos biológicos. Se han descubierto nuevos efectos para los derivados de ácido δ-aminolevunílico (DALA), tales como un efecto anti-canceroso, un efecto pesticida y un efecto insecticida. Esto da como resultado que los derivados de DALA pueden usarse en áreas técnicas, tal como un agente anticanceroso, un agente pesticida, un agente insecticida y como un factor de crecimiento vegetal.

15 El trans-4-oxo-2-pentenoato también es un compuesto de gran valor químico y, por lo tanto, es de gran interés encontrar procedimientos fáciles, económicos y que ahorren tiempo para producirlo. El trans-4-oxo-2-pentenoato es una enona reactiva que, por ejemplo, puede usarse en la adición conjugada de cetonas y compuestos similares, tal como, por ejemplo, anelaciones de Robinson.

Neuberger, A. y col., J. Chem. Soc., 1954, pág. 1820 describe el uso de ésteres del ácido δ-ftalimidolevunílico como precursores de DALA, por eliminación de ácido ftálico, por hidrólisis.

20 Lopez, R. F. V., y col., Adv. Drug Delivery Reviews, 56, pág. 77-94, 2004, desvela el uso de ésteres de ácido δ-ftalimidolevunílico como un sustituto de DALA, debido a su estabilidad relativa en comparación con DALA, por ejemplo cuando se usa como un sensibilizador de PDT (terapia fotodinámica).

25 Dabrowski zbigniew y col., "The synthesis and application of 5-aminolevulinic acid derivatives in photodynamic therapy and photodiagnosis", Acta poloniae pharmaceutica, vol. 60, pág. 219 a 224, 2003, describe un procedimiento de uso de ALA-ésteres en terapia fotodinámica y fotodiagnóstico, procedimiento en el que el 5-bromolevunilato se hace reaccionar con ftalimida para obtener 5-ftalimidolevunilato. Este procedimiento presenta numerosas desventajas. En primer lugar, este procedimiento necesita destilación de la mezcla de reacción bruta, obtenida a partir de la bromación del ácido levulínico. En segundo lugar, este procedimiento sólo hace reaccionar 5-bromolevunilato con ftalimida, lo que presenta la desventaja de que es necesario purificar el producto en una etapa de purificación engorrosa, a una temperatura muy baja, etapa que es costosa y exige tiempo. Esta etapa de purificación da como resultado también un resto de reacción que contiene contaminaciones bromadas (las contaminaciones bromadas constituyen el 65 % del material bruto usado, de acuerdo con el artículo). En tercer lugar, como resultado de las etapas de reacción de acuerdo con este artículo, no se obtiene trans-4-oxo-2-pentenoato, compuesto que tiene un valor económico y científico significativo.

35 Katsumi y col., "Synthesis of 5-[4,5-13C2] and 5-[1,5-13C2] aminolevulinic acid", Journal of labelled compounds and radiopharmaceuticals, páginas 569 a 576, 2002, describe la reacción entre ftalimida y bromo[1,2-<sup>13</sup>C]acetato de etilo. El objeto de este artículo no es el mismo que el de la presente invención, es decir, obtener ácido ftalimidolevunílico o succinimidolevunílico y trans-4-oxo-2-pentenoato. De esta manera, las etapas realizadas en este artículo fallan a la hora de desvelar la obtención combinada de dichas sustancias. Adicionalmente, en este sentido, este artículo incluye un procedimiento de preparación de seis etapas de ALA marcado con C<sup>13</sup>, procedimiento de preparación que es totalmente diferente al de la presente invención, y que ha usado, por lo tanto, sustancias totalmente diferentes. 40 Un producto intermedio de este procedimiento de preparación, sin embargo, es similar al de los productos finales de acuerdo con la presente invención.

Benedikt E y col "Synthesis of 5-aminolevulinic acid", Zeitschrift für Naturforschung 41B, 1593-1594 (1986), desvela la preparación de δ-ftalimidolevunilato de metilo.

45 MacDonald S F "Methyl-5-bromolevulinato", Canadian Journal of Chemistry 52, 3257-3258 (1974), desvela el compuesto 5-bromolevunilato de metilo.

Database CA, Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US: recuperado de STN Database, nº entrada 1988: 221267; & Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya 1987(8), 1796-1799, desvela la preparación de δ-ftalimidolevunilato de metilo.

50 Kulinkovich O G y col. "A convenient Method for the Preparation of Methyl trans-4-oxo-2-alkenoates", Synthesis 1986(5), 378-379, desvela el compuesto trans-4-oxo-2-pentenoato de metilo.

Porter N A y col. "Stereoselective Intermolecular Radical Additions to Amide-Substituted Alkenes", Journal of the American Chemical Society 113(5), 1791-1799 (1991), desvela un estudio de la monoamida no simétrica derivada del ácido 4-oxo-2-pentenoico.

Zimmer R y col. "6-Siloxy-Substituted 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines as Key Building Blocks for Natural Products", Liebigs Annalen der Chemie 1992(7), 709-714, desvela la preparación de (E)-5-bromo-4-oxo-2-pentenoato de metilo y la oxima correspondiente a partir de levulinato de metilo.

5 Database CA, Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US, recuperado de STN Database, nº entrada 2005: 401460; & CN-A-1490305 (21 abril 2004), desvela la preparación de  $\delta$ -ftalimidolevulinato de metilo.

Hyun-Joon H y col "Selective Bromination of Ketones. A Convenient Synthesis of 5-aminolevulinic acid", Synthesis Communication 1994(24), 2557-2562, desvela la síntesis de ácido 5-aminolevulínico.

Otros documentos que desvelan el estado de la técnica son US 5.907.058, que describe la preparación de ácido aminolevulínico y CN 1056868 y PL 104118, describiendo los dos documentos otras reacciones con ftalimida.

10 Por tanto, un procedimiento mejorado de preparación de ésteres de ácido dicarboximidolevulínico y trans-4-oxo-2-pentenoato de alquilo (trans- $\beta$ -acetilacrilato de alquilo) sería ventajoso y, en particular, necesario para permitir un mayor rendimiento, eficacia de costes, eficacia de tiempo y facilidad respecto a los procedimientos de acuerdo con la técnica anterior, y sería incluso más ventajoso si los ésteres de ácido dicarboximidolevulínico y trans-4-oxo-2-pentenoato de alquilo (trans- $\beta$ -acetilacrilato de alquilo) pudieran prepararse en la misma reacción, siendo dicha  
15 reacción fácil de operar, más económica que los procedimientos de acuerdo con la técnica anterior y que ahorre tiempo, en comparación con los procedimientos de acuerdo con la técnica anterior. Adicionalmente, sería muy ventajoso proporcionar un procedimiento de preparación de ésteres de ácido dicarboximidolevulínico y trans-4-oxo-2-pentenoato de alquilo (trans- $\beta$ -acetilacrilato de alquilo) en el que pudieran omitirse los procesos de destilación y purificación engorrosos y costosos, y la obtención de contaminaciones bromadas, de acuerdo con la técnica anterior.

## 20 Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención preferentemente busca mitigar, aliviar o eliminar una o más de las deficiencias identificadas anteriormente en la técnica, y las desventajas individuales o en cualquier combinación, y resuelve al menos los problemas mencionados anteriormente, proporcionando un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones de patente adjuntas.

25 La solución general de acuerdo con la invención es proporcionar un procedimiento que incluye un proceso de dos etapas para preparar ésteres de ácido dicarboximidolevulínico y trans-4-oxo-2-pentenoato de alquilo (tal como trans- $\beta$ -acetilacrilato de metilo), en el que la primera etapa de dicho proceso de dos etapas es una bromación del levulinato de alquilo, y la segunda etapa de dicho proceso de dos etapas es una síntesis de ésteres de ácido dicarboximidolevulínico y trans-4-oxo-2-pentenoato de alquilo, a partir de la mezcla de 3-bromolevulinato de alquilo  
30 y alquil-5-bromolevulinato, obtenido a partir de dicha etapa de bromación de levulinato de alquilo.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento que ahorra tiempo, en comparación con los procedimientos de acuerdo con la técnica anterior.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento que es fácil, en comparación con los procedimientos de acuerdo con la técnica anterior.

35 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona un procedimiento que proporciona un mayor rendimiento que los procedimientos de acuerdo con la técnica anterior.

De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona un procedimiento que puede realizarse a una menor temperatura que los procedimientos de acuerdo con la técnica anterior.

40 De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona un procedimiento que es más económico que los procedimientos de acuerdo con la técnica anterior.

De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona un procedimiento en el que se obtienen ambos ésteres de ácido  $\delta$ -ftalimidolevulínico y trans-4-oxo-2-pentenoato de alquilo.

De acuerdo con otro aspecto más de la invención, se proporciona un procedimiento que no incluye etapas de purificación engorrosas y costosas.

45 Para satisfacer estos objetos la presente invención proporciona un procedimiento que ahorra tiempo, es fácil y proporciona mayor rendimiento en comparación con los procedimientos de acuerdo con la técnica anterior, y es más económico que los procedimientos de acuerdo con la técnica anterior, y que proporciona tanto ésteres de ácido dicarboximidolevulínico como trans-4-oxo-2-pentenoato de alquilo, sin etapas de purificación innecesarias, mientras que sigue omitiendo la obtención de contaminaciones bromadas.

50 Las realizaciones preferidas surgen de las reivindicaciones dependientes de la presente solicitud.

**Breve descripción de los dibujos**

Estos y otros aspectos, características y ventajas de los que es capaz la invención resultarán evidentes y se aclararán a partir de la siguiente descripción de las realizaciones de la presente invención, haciéndose referencia a los dibujos adjuntos, en los que

- 5 La Figura 1 es una reacción de acuerdo con una realización de la presente invención.

**Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

La siguiente descripción se centra en una realización de la presente invención, aplicable a un procedimiento de preparación. Sin embargo, se entiende que la invención no está limitada a esta aplicación sino que puede aplicarse a muchos otros procedimientos similares.

- 10 El procedimiento de acuerdo con la presente invención se realiza en dos etapas: en primer lugar una bromación de levulinato de alquilo y, posteriormente, la síntesis de ésteres de ácido dicarboximidolevulínico y trans-4-oxo-2-pentenoato de alquilo.

- 15 Cuando se realiza la etapa de bromación de levulinato de metilo, el procedimiento de acuerdo con Hyun-Joon Ha y col. se modificó, en concreto: el tiempo de reacción se redujo de 3,5 horas a 25 minutos, mientras que el rendimiento del éster bromado aumentó a aproximadamente el 96 % (en Hyun-Joon Ha y col. el rendimiento era del 64 %).

- 20 En una realización de la presente invención, de acuerdo con la Figura 1, 29,6 g de ácido levulínico (0,25 mol al 98 %), disueltos en 600 ml de metanol (analítico 99,8 %), se calentaron hasta la temperatura de reflujo. Se añadieron 40 g de bromo (12,86 ml) gota a gota, durante la agitación, a la solución de ácido levulínico a reflujo, de la siguiente manera. Las tres primeras gotas necesitaron aproximadamente 2 minutos de tiempo de inicio para reaccionar (desaparición completa del bromo). Después, la adición se ajustó a la velocidad de desaparición del bromo. La agitación continuó durante 2 minutos más después de que la cantidad total de bromo se había añadido (aproximadamente 25 minutos), hasta que la solución se volvió incolora.

- 25 El disolvente se extrajo después por destilación a presión reducida (o evaporación), hasta que el volumen de la mezcla de reacción alcanzó 75 ml. Se añadió con agitación a la solución un volumen de aproximadamente 80 ml de agua enfriada con hielo. Posteriormente se añadió cuidadosamente una solución de NaHCO<sub>3</sub> concentrado, hasta que la solución alcanzó la neutralidad.

- 30 El producto, que es una mezcla orgánica que tiene una densidad mayor que el agua, se extrajo con 25 ml de acetato de etilo, y se separó la fase inferior (fase de acetato de etilo). La fase superior (fase acuosa) se extrajo entonces adicionalmente dos veces con 40 ml de acetato de etilo. La fase orgánica combinada (las tres fases de acetato de etilo) se drenó entonces (no hubo necesidad de secar la solución, puesto que el contenido de humedad formó un azeótropo junto con el disolvente durante la evaporación) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto obtenido era una mezcla de 3-bromolevulinato de alquilo y 5-bromolevulinato de alquilo. Dicha mezcla (50,5 g (96,6 %) de una sustancia oleosa incolora) era lo suficientemente seca como para usarla sin tratamiento adicional en la etapa de síntesis, de acuerdo con la Figura 1.

- 35 La etapa de síntesis de ésteres de ácido dicarboximidolevulínico y trans-4-oxo-2-pentenoato de alquilo de acuerdo con la Figura 1, se inició añadiendo con agitación 20,9 g del producto bromado bruto (una mezcla de 5-bromolevulinato de metilo y 5-bromolevulinato de metilo, obtenida a partir de dicha etapa de bromación de levulinato de metilo), gota a gota, a una suspensión de 20 g de K-ftalimida en *N,N*-dimetilformamida (DMF) seca, que se enfrió en un baño de hielo. La ftalimida usada anteriormente puede ser, naturalmente, cualquier clase de ftalimida, preferentemente una ftalimida de metal alcalino, tal como K-ftalimida, N-ftalimida, etc. o una ftalimida de amina terciaria, tal como trietilamina ftalimida, piridina ftalimida, etc. La velocidad de adición se ajustó de tal manera que la temperatura de reacción no superaba los 5 °C (esta reacción es exotérmica). Después de que se añadiera todo el producto bromado bruto obtenido anteriormente (aproximadamente 15 minutos) se lavó una cantidad adicional de 5 ml de DMF. La suspensión rosa pálido obtenido se agitó durante el enfriamiento en un baño de hielo durante 15 a 20 minutos adicionales. Posteriormente, 45 ml de una solución fría de HCl 2 N (tal como entre 0 y 10 °C, tal como de 0 a 5 °C) se añadió con agitación vigorosa durante 1 a 2 minutos.

- 40 Esto fue seguido de una adición de 250 ml de agua fría (aproximadamente de 0 a 15 °C, tal como de 0 a 5 °C) en una etapa de separación. Se obtuvo un precipitado blanco, que se refrigeró durante una noche. Posteriormente, el precipitado se extrajo por filtración y se lavó dos veces con agua fría (aproximadamente de 0 a 15 °C, tal como de 0 a 5 °C). La solución acuosa combinada (el filtrado) se guardó para un posterior tratamiento. El producto filtrado se trituró con 120 ml de tolueno y después se extrajo de nuevo por filtración. Este procedimiento se repitió dos veces con 40 ml de tolueno cada vez.

- 55 El material blanco insoluble que quedó (ftalimida) se extrajo por filtración, y la evaporación de la solución de tolueno, a presión reducida, dio aproximadamente 15 g de cristales de  $\delta$ -ftalimidolevulinato de metilo (punto de fusión aproximadamente de 92 a 93 °C). La recristalización en 20 ml de tolueno dio 13,8 g (50,2 %) de un producto cristalino blanco, casi puro (punto de fusión de 96 a 97 °C) (de 96 a 97 °C, de acuerdo con Neuberger y col.).

El filtrado obtenido anteriormente se extrajo con acetato de etilo. La evaporación del acetato de etilo dio un aceite (6,2 g) que solidificó a temperatura ambiente (punto de fusión de 60,5 a 61 °C (éter/PE)). El compuesto obtenido era trans-4-oxo-2-pentenoato de metilo (trans- $\beta$ -acetilacrilato de metilo).

5 En esta realización se usó DMF como disolvente. Naturalmente, puede usarse cualquier disolvente que sea soluble en agua, tal como metanol, etanol DMSO, tetrahidourona, etc.

En otras realizaciones de la presente invención, el grupo metilo en el levulinato de metilo se reemplazó por cualquier otro alquilo adecuado, tal como etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc. aunque la presente invención no se limita a estos ejemplos.

10 En otras realizaciones más de la presente invención, se usan otras dicarboxiimidias distintas de ftalimida. Dichas dicarboxiimidias pueden elegirse, por ejemplo, a partir del grupo que comprende succinimida, 1,8-naftalimida, maleimida, hidantoína, difenicimida, etc., aunque la presente invención no se limita a estos ejemplos. En estas realizaciones de la presente invención, el dicarboximidolevulinato obtenido puede ser 1,8-naftalimidolevulinato, maleimidolevulinato, hidantoinlevulinato o difenicimidolevulinato.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de ésteres de alquilo de ácido  $\delta$ -dicarboxiidolevulínico y trans-4-oxo-2-pentenoato de alquilo, **caracterizado por**
  - 5 una primera etapa de bromación de levulinato de alquilo para obtener una mezcla de 3-bromolevulinato de alquilo y 5-bromolevulinato de alquilo, y
  - una segunda etapa de síntesis de ésteres de alquilo de ácido  $\delta$ -dicarboxiidolevulínico y trans-4-oxo-2-pentenoato de alquilo, haciendo reaccionar la mezcla de 3-bromolevulinato de alquilo/5-bromolevulinato de alquilo obtenida en dicha primera etapa, con un anión dicarboxiimida.
- 10 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha dicarboxiimida es ftalimida, 1,8-naftalimida, maleimida, hidantoína, difenicimida o succinimida, con lo que dichos ésteres sintetizados de ácido dicarboxiidolevulínico son ésteres de ácido  $\delta$ -ftalimidolevulínico, ésteres de ácido 1,8-naftalimidolevulínico, ésteres de ácido maleimidolevulínico, ésteres de ácido hidantoinlevulínico, ésteres de ácido difenicimidolevulínico o ésteres de ácido succinimidolevulínico.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho alquilo es metilo o etilo.
- 15 4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende una tercera etapa de separación de ésteres de ácido dicarboxiidolevulínico y trans-4-oxo-2-pentenoato de alquilo.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha separación se realiza por precipitación en una solución acuosa.
- 20 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dichos ésteres de ácido dicarboxiidolevulínico se obtienen en una precipitación, después de dicha precipitación en agua.
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho trans-4-oxo-2-pentenoato de alquilo se obtiene en dicha solución acuosa.
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho trans-4-oxo-2-pentenoato de alquilo se extrae de dicha solución acuosa.
- 25 9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha extracción se realiza con acetato de etilo.
10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, seguido de evaporación de dicho acetato de etilo.
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que los ésteres de ácido carboxiidolevulínico se purifican por trituración con tolueno, seguido de evaporación de dicho tolueno.

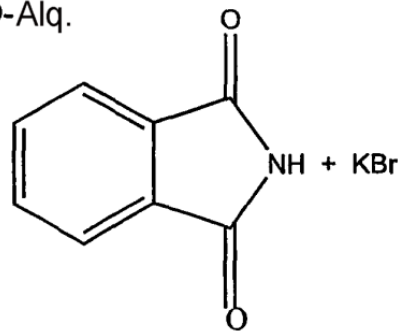
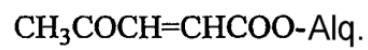
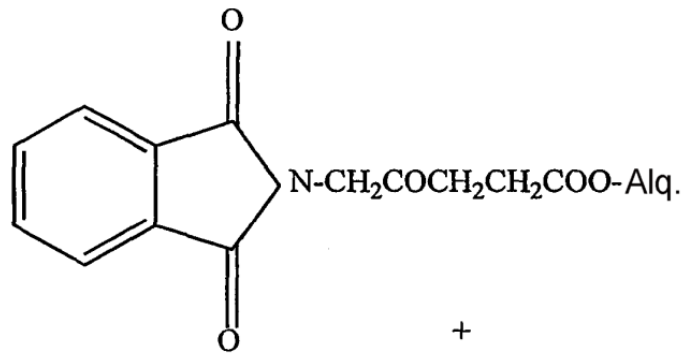
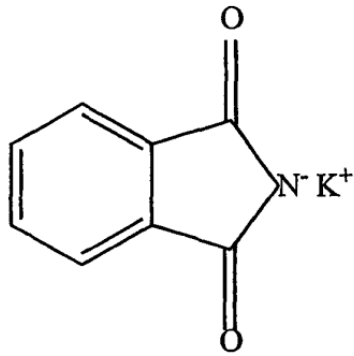
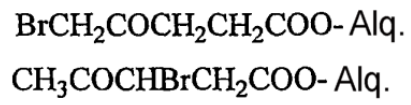


Fig. 1