

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 570**

51 Int. Cl.:
C07C 51/60 (2006.01)
C07C 53/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06807399 .8**
96 Fecha de presentación: **19.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1945601**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2008**

54 Título: **Nuevo proceso de obtención de cloruros de ácido**

30 Prioridad:
31.10.2005 EP 05110177

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**HOFFMANN, Ursula y
RIMMLER, Goesta**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 377 570 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

Nuevo proceso de obtención de cloruros de ácido

5 La presente invención se refiere a un proceso para la obtención de haluros de ácido, que son útiles como compuestos intermedios para la obtención entre otros de compuestos farmacéuticamente activos.

10 En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I



en la que

15 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o alquenilo C₂-C₈, que están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre alcoxi C₁-C₈ y cicloalquilo C₃-C₈; y R² y R³ juntos son alquilenilo C₃ o alquilenileno C₃;

que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



20 en la que

R¹, R² y R³ tienen los significados recién definidos; con cloruro de tionilo en presencia de tributilamina.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I



en la que

30 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o alquenilo C₂-C₈, que están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre alcoxi C₁-C₈ y cicloalquilo C₃-C₈; y R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₇ o un cicloalquenilo C₅-C₈;

35 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

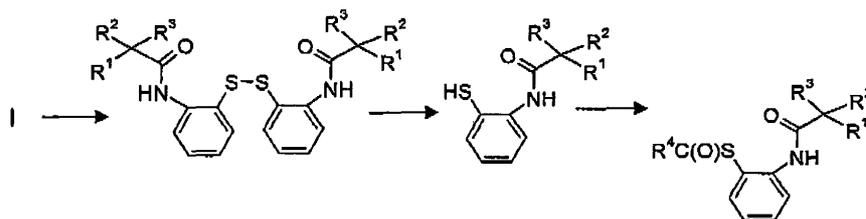


en la que

40 R¹, R² y R³ tienen los significados recién definidos; con cloruro de tionilo en presencia de tributilamina.

45 Los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como compuestos intermedios para la síntesis de compuestos farmacéuticos valiosos, p.ej. los descritos p.ej. en EP 1,020,439.

Por consiguiente, en otra forma de ejecución la presente invención proporciona un proceso que consiste en los pasos de síntesis representados en el esquema siguiente:



5 en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados recién definidos y R^4 es alquilo C_1 - C_8 . En particular, el proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I con el disulfuro de bis(2-aminofenilo) para acilar los grupos amino del disulfuro de (2-aminofenilo), reducir el producto disulfuro acilado sobre el grupo amino con un agente reductor, por ejemplo la trifenilfosfina, cinc o borhidruro sódico para obtener el producto tiol, y acilar el grupo tiol para obtener el producto tiol con $R^4C(O)Cl$.

10 Pueden efectuarse pasos adicionales, p.ej., con arreglo a los procedimientos descritos en Shinkai y col., J. Med. Chem. 43, 3566-3572, 2000.

15 Los ejemplos de alquilo C_1 - C_8 incluyen al metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo de cadena lineal o ramificada, p.ej. $CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, heptilo y octilo. Para el resto R^1 , el alquilo C_1 - C_8 es con preferencia $CH_2CH(CH_2CH_3)_2$. Para el R^4 , el alquilo C_1 - C_8 es con preferencia isopropilo.

Los ejemplos de alqueno C_2 - C_8 incluyen las cadenas carbonadas insaturadas que contienen uno o más dobles enlaces en cualquier posición posible, p.ej. vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo.

20 Los ejemplos de cicloalquilo C_3 - C_7 incluyen al ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Es preferido p.ej. el ciclohexilo. Los ejemplos de cicloalqueno C_5 - C_8 incluyen al ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo y ciclooctadienilo. Son preferidos el ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

25 El término "tri(alquil C_1 - C_5)-amina" indica un compuesto de la fórmula $R^4N(R^5)R^6$, en la que R^4 , R^5 y R^6 son con independencia un alquilo C_1 - C_8 , e incluye a la trietilamina, tributilamina, dietil-metilamina, dimetil-etilamina y metiletil-butilamina.

30 El proceso puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre 20 y 60°C, p.ej. entre 40 y 55°C.

El proceso puede llevarse a cabo sin disolvente o en presencia de un disolvente, p.ej. en presencia de disolvente aromático o clorado, p.ej. en presencia de cloruro de metileno, cloroformo, tolueno o benceno, p.ej. en presencia de tolueno.

35 Los pasos de acilación de la presente invención se llevan a cabo con preferencia en presencia de una base. Las bases preferidas incluyen a las bases orgánicas, siendo preferida como base orgánica la piridina.

40 La cantidad de cloruro de tionilo en relación con el compuesto de la fórmula I en la mezcla reaccionante puede situarse entre 1,0 y 2,0 equivalentes de cloruro de tionilo, p.ej. entre 1,0 y 1,2 equivalentes, p.ej. en 1,2 equivalentes.

La cantidad de la tributilamina en relación con la cantidad del compuesto de la fórmula I puede situarse en una concentración molar del 5 % al 0,1 %, p.ej. del 0,3 % 0,5 % molar, p.ej. en el 0,3 % molar.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I definida anteriormente, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II definida anteriormente en presencia de tributilamina con adición continua de cloruro de tionilo.

50 El término "adición continua" indica la adición del cloruro de tionilo a una solución del compuesto I y opcionalmente un disolvente durante un período de tiempo comprendido entre 10 minutos y 5 horas, en función del tamaño del lote o partida. La solución del compuesto I y opcionalmente un disolvente se calienta a la temperatura deseada y después se le añade el cloruro de tionilo. Este método es diferente del modo discontinuo (por lotes), en el que todos los componentes se mezclan a t.amb. y se calienta la mezcla a la temperatura deseada. En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, en el que R^1 es $CH_2CH(CH_2CH_3)_2$. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, en el que la tri(alquil C_1 - C_5)-amina es la trietilamina o la tributilamina. En otra forma de ejecución adicional, la presente invención proporciona un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, en el que la tri(alquil C_1 - C_5)-amina es la tributilamina.

Los compuestos de la fórmula II son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por procedimientos ya conocidos de los expertos.

- 5 En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el programa informático AUTONOM™ v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para generar la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas aquí representadas se han preparado con el programa informático ISIS® versión 2.2. Cualquier valencia abierta existente en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno de las estructuras presentes indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

10

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Obtención del cloruro de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonilo en ausencia de catalizador

- 15 Se calienta a 50°C una mezcla de 103,0 mmoles del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y 38,9 mmoles de ácido ciclohexanocarboxílico. Después se añaden a una temperatura de 44-50°C durante 16 minutos 12,4 ml de cloruro de tionilo (170,3 mmoles = 1,2 eq. respecto a la suma de ambos ácidos) (la reacción es endotérmica) y se mantiene la mezcla reaccionante a 52-53°C. Después de 1 h, la reacción no ha finalizado (5,2% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y 13,8% del anhídrido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico), después de 6 horas sigue
- 20 siendo incompleta (1,9% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y 2,8% del anhídrido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico). Después de añadir otros 4,0 ml (55 mmoles) de cloruro de tionilo y mantener la mezcla reaccionante a 52-53°C durante 3 h, la reacción es casi completa (0,18% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y 0,47% del anhídrido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico). Se eliminan los componentes volátiles con vacío (baño a 60°C, 3,3-3,7 mbares y después baño a 120°C, 9,3-9,6 mbares), obteniéndose 20,21 g
- 25 de residuo (pureza del cloruro de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonilo = 96,6%, rendimiento = 82,1 %).

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

Obtención del cloruro de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonilo en presencia de 0,02 eq. de trietilamina

30

Se calienta a 50°C una mezcla de 103,0 mmoles del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, 38,9 mmoles del ácido ciclohexanocarboxílico y 396 µl de trietilamina (2,84 mmoles = 0,02 eq. con respecto a la suma de los dos ácidos). Se añaden a una temperatura de 54-55°C durante 18 minutos 12,4 ml de cloruro de tionilo (170,3 mmoles = 1,2 eq. respecto a la suma de los dos ácidos) (la reacción es endotérmica, vigoroso desprendimiento de gases).

35 Pasada 1 h, la reacción ha finalizado (0,03% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y nada de anhídrido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico). Se eliminan los componentes volátiles con vacío (baño a 60°C, 3,5-4,3 mbares y después baño a 120°C, 10-11 mbares) obteniéndose 25,44 g de de residuo (pureza del cloruro de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonilo = 92,9%, rendimiento = 99,4%)

40 Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

Obtención del cloruro 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonilo en presencia de 0,005 eq. de trietilamina

- 45 Se calienta a 50°C una mezcla de 103,0 mmoles del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, 38,9 mmoles del ácido ciclohexanocarboxílico y 100 µl de trietilamina (0,72 mmoles = 0,005 eq. respecto a la suma de los dos ácidos). Se añaden a una temperatura de 41-51°C durante 22 minutos 12,4 ml de cloruro de tionilo (170,3 mmoles = 1,2 eq. respecto a la suma de los dos ácidos) (la reacción es endotérmica con vigoroso desprendimiento de gases) y se mantiene la mezcla reaccionante a 54-55°C. Pasados 10 minutos, la reacción es casi completa (0,13% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y 0,13% del anhídrido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico). Pasadas 1,5 h, la
- 50 reacción ha finalizado (0,04% del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y nada del anhídrido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico). Se eliminan los componentes volátiles con vacío (baño a 60°C, 3,5-4,3 mbares y después baño a 120°C, 10-11 mbares), obteniéndose 26,19 g de residuo (pureza del cloruro de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonilo = 92,9%, rendimiento = 100%).

55 Ejemplo 4

Obtención del cloruro de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonilo en presencia de 0,005 eq. de tributilamina

- 60 Se calienta a 50°C una mezcla de 103,0 mmoles del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico, 38,9 mmoles del ácido ciclohexanocarboxílico y 173 µl de tributilamina (0,71 mmoles = 0,005 eq. con respecto a la suma de ambos ácidos). Se añaden a una temperatura de 44-51°C durante 16 minutos 12,4 ml de cloruro de tionilo (170,3 mmoles = 1,2 eq. con respecto a la suma de ambos ácidos) (la reacción es endotérmica, vigoroso desprendimiento de gases) y se mantiene la mezcla reaccionante a 53-55°C. Pasados 15 minutos la reacción ha finalizado (0,08% de ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y nada del anhídrido 1-(2-etil-butil)-ciclohexano-carboxílico). Se eliminan los

ES 2 377 570 T3

componentes volátiles con vacío (baño a 60°C, 2,7-1,9 mbares y después baño a 120°C, 8,8-13 mbares), obteniéndose 24,86 g de residuo (pureza del cloruro de 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonilo = 95,8%, rendimiento = 100%).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I



5 en la que

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o alquenoilo C₂-C₈, que están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre alcoxi C₁-C₈ y cicloalquilo C₃-C₈; y

10 R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₇ o un cicloalquenoilo C₅-C₈;

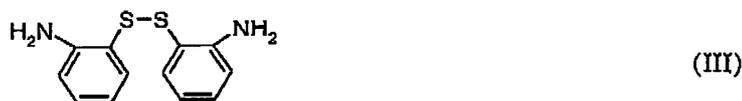
que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



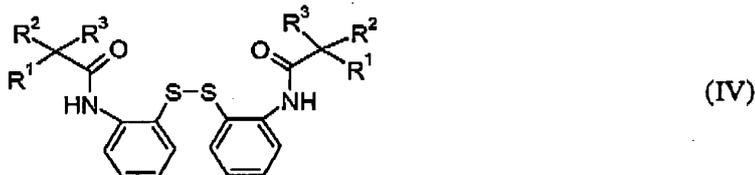
15 en la que

R¹, R² y R³ tienen los significados recién definidos; con cloruro de tionilo en presencia de tributilamina.

20 2. El proceso según la reivindicación 1 que consiste además en un paso de acilación de un compuesto de la fórmula III



25 con un compuesto de la fórmula para generar un compuesto de la fórmula IV



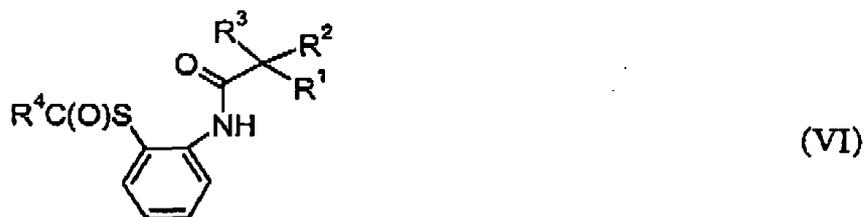
30 en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

3. El proceso según la reivindicación 2 que consiste además en un paso de la reducción del compuesto de la fórmula IV con un agente reductor para obtener un compuesto de la fórmula V



35 en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

4. El proceso según la reivindicación 3 que consiste además en un paso de acilación de un compuesto de la fórmula V con R⁴C(O)Cl para obtener un compuesto de la fórmula VI



en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R^4 es alquilo C_1-C_8 .

5

5. El proceso según la reivindicación 4, en el que R^4 es isopropilo.

6. El proceso según la reivindicación 1, en el que el cloruro de tionilo está presente en una cantidad comprendida entre 1,0 y 2,0 equivalentes de cloruro de tionilo con respecto al compuesto de la fórmula I.

10

7. El proceso según la reivindicación 1, en el que la cantidad de la tributilamina en relación con la cantidad del compuesto de la fórmula I se sitúa en una proporción molar comprendida entre el 5 % y el 0,1 %.

8. El proceso según la reivindicación 1, en el que el cloruro de tionilo se añade de modo continuo.

15

9. El proceso según la reivindicación 1, en el que en la fórmula I R^2 y R^3 se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C_3-C_7 .

10. El proceso según la reivindicación 1, en el que en fórmula I R^1 es $CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ y R^2 y R^3 se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclohexilo.

20

11. El proceso según las reivindicaciones 2 y 4, en el que los pasos de acilación se realizan en presencia de una base.

25

12. El proceso según la reivindicación 11, en el que la base es una base orgánica.

13. El proceso según la reivindicación 12, en el que la base orgánica es la piridina.