

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 528**

51 Int. Cl.:
C07C 229/64 (2006.01)
C07C 227/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08850265 .3**
96 Fecha de presentación: **30.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2215050**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2010**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de derivados del ácido 2-hidroxi-5-fenilalquilaminobenzoico y sus sales**

30 Prioridad:
12.11.2007 KR 20070114660

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.11.2012

73 Titular/es:
NEUROTECH PHARMACEUTICALS CO., LTD.
(100.0%)
29-35, WONCHEON-DONG YEONGTONG-GU
SUWON-SI
GYEONGGI-DO 442-821, KR

72 Inventor/es:
GWAG, BYOUNG-JOO;
CHO, JAE-YOUNG;
LEE, YOUNG-AE;
QILING, CHENG;
WU, YULIANG y
XING, LI

74 Agente/Representante:
CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 390 528 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 de fabricación de derivados del ácido 2-hidroxi-5-fenilalquilaminobenzoico y sus sales

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación de derivados del ácido 2-hidroxi-5-(sustituido)fenilalquilaminobenzoico y sus sales.

10 **Técnica anterior**

Es conocido que los derivados del ácido 2-hidroxi-5-(sustituido)fenilalquilaminobenzoico, particularmente el ácido 2-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etilamino]benzoico y su sal, son muy útiles para tratar enfermedades del sistema nervioso central (SNC) tales como isquemia, hipoxia, hipoglucemia, lesión cerebral por traumatismo, lesión de la médula espinal por traumatismo, epilepsia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica (patente US nº 6.964.982).

Como procedimiento de síntesis del ácido 2-hidroxi-5-(sustituido)fenilalquilaminobenzoico, se llevó a cabo un procedimiento de preparación de ácido 2-hidroxi-5-fenilalquilaminobenzoico utilizando un mecanismo de reacción de sustitución haciendo reaccionar ácido aminosalicílico y bromuro de 2-(4-nitrofenil)etilo o bromuro de 3-(4-nitrofenil)propilo en una mezcla de trietilamina y dimetilformamida (publicación de patente coreana abierta al público n.º 2003-0058934).

Sin embargo, en caso de utilizar dicho procedimiento, es poco probable que se produzca la reacción de sustitución deseada debido a que el residuo de amina de ácido aminosalicílico funciona como base, y es probable que un residuo específico de material de partida, bromuro de 2-(4-nitrofenil)etilo o bromuro de 3-(4-nitrofenil)propilo, se elimine como bromuro de hidrógeno, lo que provoca la formación de impurezas, 4-nitroestireno o 1-alil-4-nitrobenceno. Además, estas impurezas son difíciles de eliminar mediante un procedimiento de recristalización general.

Además del procedimiento anterior, se han dado a conocer otros procedimientos, pero todos los procedimientos dados a conocer hasta el momento presentan el problema que no son adecuados para la producción en masa.

35 **Descripción**35 **Problema técnico**

Por consiguiente, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento útil en la producción en masa de un derivado de ácido 2-hidroxi-5-fenilalquilaminobenzoico o su sal.

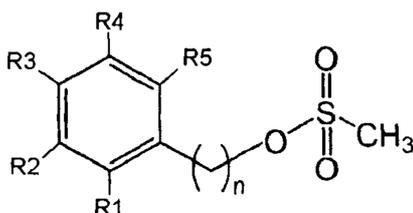
40

Solución técnica

Para lograr el objetivo, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un derivado de ácido 2-hidroxi-5-fenilalquilaminobenzoico representado por la fórmula química 4 o su sal, que comprende una etapa que consiste en preparar 2-hidroxi-5-fenilalquilaminobenzoato de alquilo representado por la fórmula química 3 haciendo reaccionar metanosulfonato de fenilalquilo representado por la fórmula química 1 con 5-aminosalicilato de alquilo representado por la fórmula química 2.

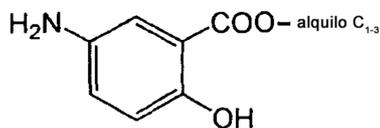
50

<Fórmula química 1>



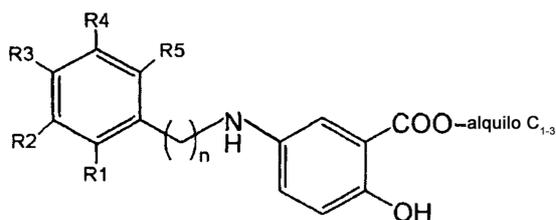
55

<Fórmula química 2>



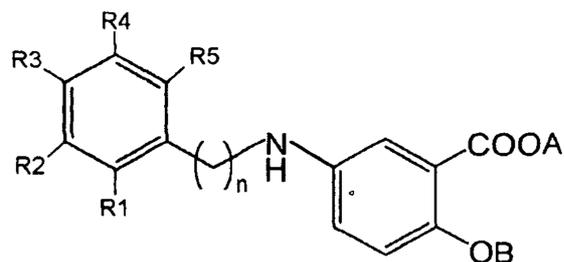
5

<Fórmula química 3>



10

<Fórmula química 4>



15

En las fórmulas químicas 1 a 4, n es un número entero desde 1 hasta 4; R1, R2, R3, R4 y R5 son independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, nitro, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, arilo, alcoxilo C₁₋₄ o amina; A es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; y B es hidrógeno o acetilo.

20

Preferentemente, la presente invención es el procedimiento en el que la temperatura de reacción de metanosulfonato de fenilalquilo representado por la fórmula química 1 y 5-aminosalicilato de alquilo representado por la fórmula química 2 es de 60-90°C. Más preferentemente, la temperatura de reacción del compuesto de fórmula química 1 y el compuesto de fórmula química 2 es de 70-80°C.

25

Una temperatura superior al intervalo de la presente invención no sólo acelera la reacción principal, sino también las reacciones secundarias de manera más significativa, lo que introduce por tanto más impurezas y disminuye el rendimiento. Una temperatura inferior al intervalo de la presente invención reduce la velocidad de reacción, que requiere demasiado tiempo de fabricación.

30

Preferiblemente, la presente invención también proporciona el procedimiento, comprendiendo el procedimiento hidrolizar 2-hidroxi-5-(sustituido)fenilalquilaminobenzoato de alquilo representado por la fórmula química 3 en un disolvente que comprende disolución acuosa de ácido sulfúrico para formar sulfato de ácido 2-hidroxi-5-(sustituido)fenilalquilaminobenzoico.

35

La presente invención también proporciona el procedimiento, comprendiendo el procedimiento controlar el pH del sulfato de ácido 2-hidroxi-5-(sustituido)fenilalquilaminobenzoico a un pH de 3-3,5 para preparar un no solvato del ácido 2-hidroxi-5-(sustituido)fenilalquilaminobenzoico, particularmente, no solvato del ácido 2-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etilamino]benzoico. El sulfato de ácido 2-hidroxi-5-(sustituido)fenilalquilaminobenzoico obtenido, particularmente sulfato de ácido 2-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etilamino]benzoico, presenta tanto un grupo amino como un grupo carboxilo, y puede reaccionar con ácido fuerte para formar amonio y reaccionar con álcali para formar carboxilato fuera del intervalo de pH, lo que produce un efecto negativo sobre la pureza del producto final.

40

El derivado de ácido 2-hidroxi-5-(sustituido)fenilalquilaminobenzoico representado por la fórmula química 4 puede prepararse utilizando el ácido 2-hidroxi-5-(sustituido)fenilalquilaminobenzoico como material de partida, y purificando 2-hidroxi-5-(sustituido)fenilalquilaminobenzoato de alquilo de fórmula química 3 sin reacción adicional.

5 Las sales del derivado de ácido 2-hidroxi-5-(sustituido)fenilalquilaminobenzoico representado por la fórmula química 4, particularmente ácido 2-hidroxi-5-(sustituido)fenilalquilaminobenzoico (tanto A como B son hidrógeno en la fórmula química 4), pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto con reactivo inorgánico proporcionando metal alcalino como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y así sucesivamente en disolvente orgánico tal como alcohol inferior, acetona y acetonitrilo. Las sales de amina pueden prepararse disolviendo el compuesto de fórmula química 4 en disolvente de alcohol y añadiendo dietilamina, trietilamina etc. a la disolución. Sin embargo, el procedimiento para preparar la sal de la presente invención no se limita a los procedimientos descritos anteriormente. La sal metálica puede obtenerse mediante el procedimiento de cristalización directa, y puede utilizarse el procedimiento de liofilización para obtener la sal del compuesto de fórmula química 4.

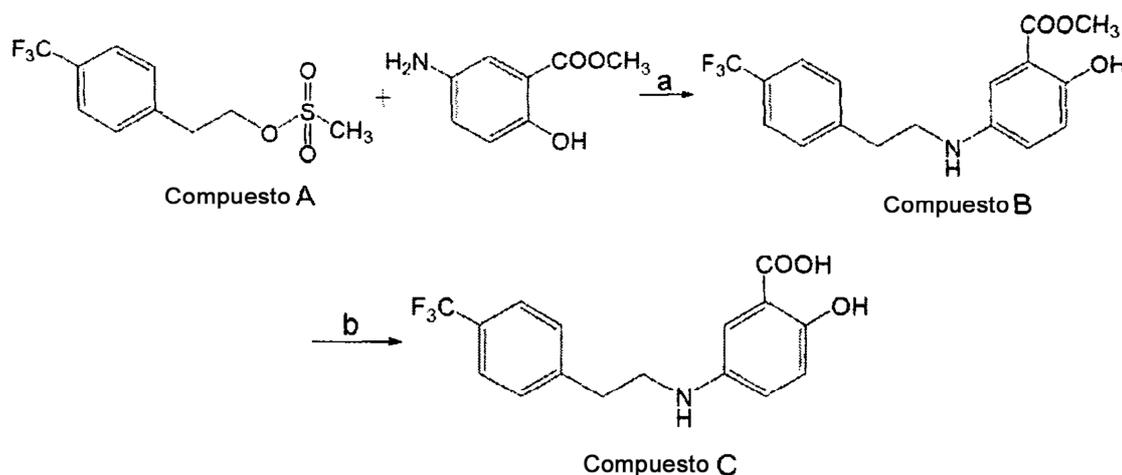
15 Modos de poner en práctica la invención

A continuación en la presente memoria, la presente invención se describe con mayor detalle para ayudar a los expertos en la materia a entender la presente invención. Sin embargo, los siguientes ejemplos son proporcionados a título ilustrativo y no limitativo del alcance de la invención. Es evidente que pueden realizarse diversos cambios sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención ni sacrificar todas sus ventajas materiales.

<Ejemplo> Preparación de ácido 2-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etilamino]benzoico

25 Se preparó ácido 2-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etilamino]benzoico según la ecuación de reacción 1 descrita a continuación.

<Ecuación de reacción 1>



30 **Etapa I: Condensación**

En un reactor de vidrio de 50 l, se cargaron 7,00 kg de 5-aminosalicilato de metilo (41,9 moles), 11,23 kg del compuesto A (metanosulfonato de 2-(4-trifluorometilfenil)etilo, 41,9 moles), 5,11 kg de trietilamina (50,6 moles) y 26 l de tolueno bajo protección de nitrógeno. Se agitó y se calentó la mezcla hasta aproximadamente 70-80°C para reaccionar durante aproximadamente 28-32 horas. Tras 20 horas de reacción, se tomaron muestras cada 4 horas para análisis de HPLC. Se consideró la reacción completa cuando el compuesto A no era superior a 0,5%. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 45°C, luego se transfirió a un evaporador rotatorio de 20 l y se concentró a vacío de aproximadamente 0,09 MPa a 60-75°C hasta que no se condensó más tolueno. Se obtuvo un producto oleoso oscuro (22,31 kg), que se disolvió en etanol y se acidificó con el ácido sulfúrico al 50%. Se enfrió la mezcla hasta por debajo de 10°C para obtener una precipitación suficiente. Tras haber filtrado y lavado suficientemente con etanol al 50%, se obtuvieron 13,99 kg de sulfato húmedo del compuesto B (2-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etilamino]benzoato de metilo) (74,8% en base seca, 90,73% de pureza mediante HPLC). El rendimiento fue del 58,4%.

45 **Etapa II: Hidrólisis**

Bajo protección de nitrógeno, se hidrolizaron 11,6 kg del sulfato obtenido en la etapa I (9,04 kg en base seca, 21,1 moles) en la mezcla de 13,2 kg de ácido sulfúrico al 98% (132 moles), 36 l de agua purificada y 8,2 kg de ácido acético (136,7 moles) a 95-100°C durante aproximadamente 27 horas. Se tomaron muestras para análisis de HPLC.

Se consideró la reacción completa cuando el residuo del compuesto B no era superior a 1%. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 10-20°C y se filtró. Se lavó la torta con 6 l de agua purificada tres veces y se obtuvieron 10,98 kg de sulfato húmedo del compuesto C (ácido 2-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etilamino]benzoico) (69,4% en base seca, 97,67% de pureza mediante HPLC). El rendimiento fue del 94,2%.

5

Etapa III: Purificación

Se calentó la mezcla de 10,94 kg del sulfato del compuesto C obtenido en la etapa II, 30 l de etanol anhidro y 7,5 l de agua purificada hasta 50-65°C con agitación, luego se añadió gota a gota una disolución de ácido sulfúrico al 50% hasta que se obtuvo una disolución transparente. La disolución se filtró y se enfrió gradualmente hasta por debajo de 10°C. Tras la filtración, se obtuvieron 8,77 kg de sulfato purificado del compuesto C (79,0% en base seca).

10

Se mezcló el sulfato purificado anterior con 15 l de etanol al 50% y se neutralizó con el 25% de amoníaco acuoso a un pH de 3,0-3,5. Se filtró la mezcla, y se lavó la torta suficientemente con agua purificada caliente, etanol y agua purificada caliente de nuevo. Luego se obtuvieron 9,96 kg de producto húmedo purificado (58,5% en base seca), que se secó a 55-65°C a vacío de por lo menos 0,085 Mpa durante aproximadamente 24 horas hasta que la pérdida por desecación no era más del 0,1%. Finalmente, se obtuvieron 5,48 kg de ácido 2-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etilamino]benzoico (99,6% de pureza mediante HPLC) y el rendimiento fue del 84,7%.

15

20 Análisis del producto final

Se muestra el resultado del análisis de espectro de $^1\text{H-RMN}$ y el resultado del análisis de espectro de absorción de IR del ácido 2-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etilamino]benzoico obtenido en la tabla 1 y 2, respectivamente, a continuación.

25

[Tabla 1]

Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	Cantidad de protones
2,91	t	2
3,23	t	2
6,77	d	2
6,87	d	2
6,96	s	1
7,49	d	2
7,64	d	2

[Tabla 2]

30

Absorción
IR (cm^{-1} , KBr): 3402 (OH), 3070 (C-H aromático), 2964, 2916, 2856 (CH_2), 2741, 2696, 2536, 2486 ($\text{CH}_2\text{-NH}_2^+$), 1622 (C=O), 1508, 1460 (C=C aromático), 1164, 1066 (C-O), 1331, 1113 (C-F), 835, 817 (anillo aromático 1,4-disustituido), 690 (anillo aromático 1,3,5-trisustituido)

Efectos ventajosos

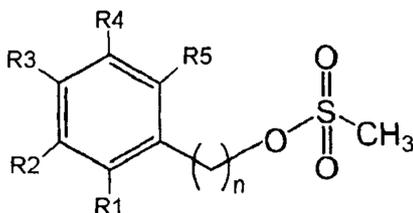
La presente invención proporciona un procedimiento útil y eficaz para producir en masa ácido 2-hidroxi-5-fenilalquilaminobenzoico o su sal, particularmente ácido 2-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etilamino]benzoico o su sal.

35

REIVINDICACIONES

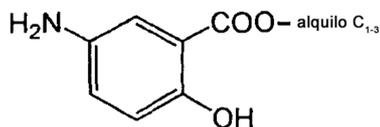
1. Procedimiento para preparar un derivado del ácido 2-hidroxi-5-fenilalquilaminobenzoico representado por la fórmula química 4 o su sal, que comprende una etapa que consiste en preparar 2-hidroxi-5-fenilalquilaminobenzoato de alquilo representado por la fórmula química 3 haciendo reaccionar metanosulfonato de fenilalquilo representado por la fórmula química 1 con 5-aminosalicilato de alquilo representado por la fórmula química 2:

<fórmula química 1>



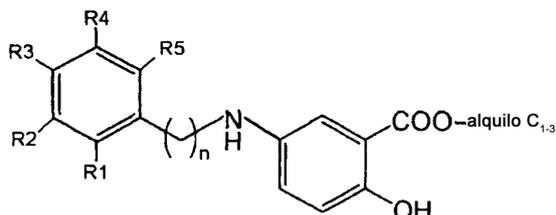
10

<fórmula química 2>



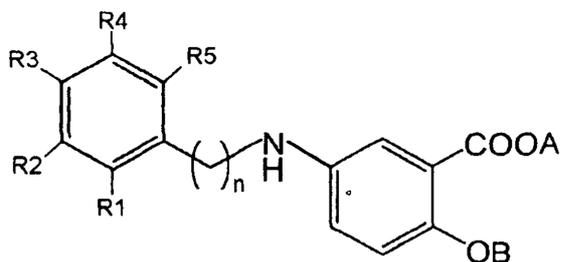
15

<fórmula química 3>



20

<fórmula química 4>



25 en las fórmulas químicas 1 a 4, n es un número entero desde 1 hasta 4; R1, R2, R3, R4 y R5 son independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, nitro, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, arilo, alcoxilo C₁₋₄ o amina; A es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; y B es hidrógeno o acetilo.

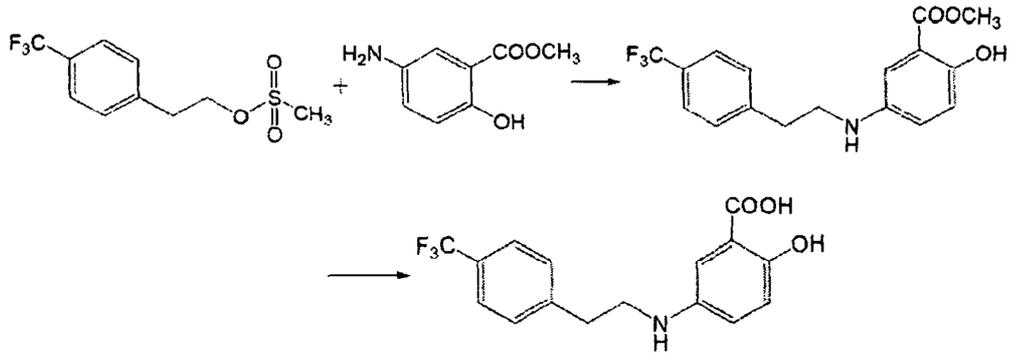
30 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura de reacción de metanosulfonato de fenilalquilo representado por la fórmula química 1 y 5-aminosalicilato de alquilo representado por la fórmula química 2 es de 60-90°C.

35 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende hidrolizar 2-hidroxi-5-fenilalquilaminobenzoato de alquilo representado por la fórmula química 3 en un disolvente que comprende una disolución acuosa de ácido sulfúrico para formar sulfato de ácido 2-hidroxi-5-fenilalquilaminobenzoico.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el procedimiento comprende controlar el pH del sulfato de ácido 2-hidroxi-5-fenilalquilaminobenzoico a un pH de 3-3,5 para su purificación.

5. Procedimiento para preparar ácido 2-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etilamino]benzoico según la ecuación de reacción 1 a continuación:

<ecuación de reacción 1>



10 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la temperatura de reacción del metanosulfonato de 2-(4-trifluorometilfenil)etilo y del 5-aminosalicilato de metilo es de 70-80°C.

15 7. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el procedimiento comprende hidrolizar el 2-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etilamino]benzoato de metilo en un disolvente que comprende una disolución acuosa de ácido sulfúrico para formar sulfato de ácido 2-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etilamino]benzoico.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el procedimiento comprende controlar el pH del sulfato de ácido 2-hidroxi-5-[2-(4-trifluorometilfenil)etilamino]benzoico a un pH de 3-3,5 para su purificación.