(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 392 735**

(51) Int. Cl.:
C07D 213/803 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06745499 .1**
(96) Fecha de presentación: **20.04.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1873145**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2008**

(54) Título: **Método para producir un derivado de ácido nicotínico o una sal del mismo**

(30) Prioridad:

21.04.2005 JP 2005123899

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

13.12.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

13.12.2012

(73) Titular/es:

ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD. (100.0%)
3-15, EDOBORI 1-CHOME, NISHI-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 550-0002, JP

(72) Inventor/es:

NISHIMURA, SHIGEYUKI;
KANAMORI, FUMIO y
HISAMOTO, MASASHI

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 392 735 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

Método para producir un derivado de ácido nicotínico o una sal del mismo

Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para producir un derivado de ácido nicotínico o una sal del mismo, que es útil como intermedio para productos químicos farmacéuticos o agrícolas.

Técnica antecedente

Algunos de los derivados de ácido nicotínico representados por la fórmula (I) que se menciona más adelante y los compuestos representados por la fórmula (II) que se menciona más adelante como materiales de partida para la producción de los mismos, se incluyen en los compuestos representados por la fórmula (I) desvelada en el documento EP-494770A. Sin embargo, en dicha publicación, no hay una divulgación específica de los compuestos respectivos o un método para su producción. Por otro lado, algunos de los compuestos representados por la fórmula (III) que se menciona más adelante se desvelan como compuestos de la fórmula (VI) en el documento JP-A-6-41116 en las páginas 41 y 58 a 69. Se conoce un método adicional para la preparación de un derivado de ácido nicotínico de fórmula (I) a partir de SARGES A. y col. J. Med. Chem. 1990, 33, 1859-1895

Documento de Patente 1: EP-494770A
Documento de Patente 2: JP-A-6-41116

Divulgación de la invención

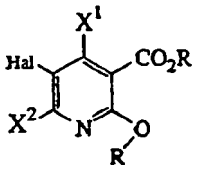
Problema a resolver por la invención

Hasta ahora se conocían diversos métodos para la producción de derivados de ácido nicotínico, pero no son necesariamente eficaces para la producción de derivados de ácido nicotínico que tienen patrones de sustituyentes específicos. Además, se desea un método para producir de manera eficaz de un derivado de ácido nicotínico representado por la fórmula (I) que se menciona más adelante, o una sal del mismo.

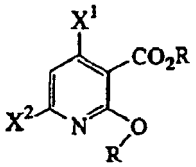
Medios para resolver el problema

Los presentes inventores han realizado un estudio para resolver el problema anterior y, como resultado, han descubierto un método para la producción de un derivado de ácido nicotínico representado por la fórmula formula (I) que se menciona más adelante, o una sal del mismo, en la que un compuesto representado por la fórmula (III) que se menciona más adelante, o una sal del mismo, se usa como material de partida, y han realizado la presente invención.

Concretamente, la presente invención proporciona un método para la producción de un derivado de ácido nicotínico representado por la fórmula (I):

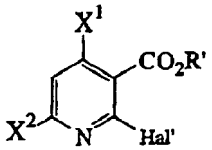


en la que cada uno de X^1 y X^2 que son independientes entre sí, es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalquilo o un grupo haloalcoxi; R es un grupo alquilo; y Hal es un átomo de cloro o un átomo de bromo; o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II):



en la que X^1, X^2 y R son como se han definido anteriormente, o una sal del mismo, con un agente de halogenación.

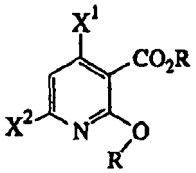
Además, la presente invención proporciona el método para la producción del derivado de ácido nicotínico de la fórmula (I) anterior, o una sal del mismo, que comprende (i) una primera etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III):



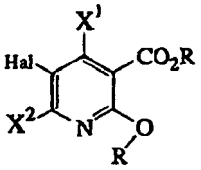
en la que cada uno de X^1 y X^2 que son independientes entre sí, es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalquilo o un grupo haloalcoxi; R' es un grupo alquilo; y Hal' es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo; o una sal del mismo, con un alcóxido de metal alcalino representado por la fórmula (IV):

RO-M

en la que R es un grupo alquilo, y M es un átomo de metal alcalino, para obtener un compuesto representado por la fórmula (II):

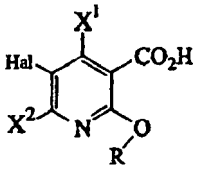


en la que X^1, X^2 y R son como se han definido anteriormente, o una sal del mismo, y (ii) una segunda etapa de hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo obtenida en la primera etapa, con el agente de halogenación, para obtener un derivado de ácido nicotínico representado por la fórmula (I):

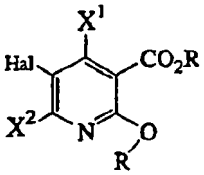


en la que X^1, X^2 y R son como se han definido anteriormente, y Hal es un átomo de cloro o un átomo de bromo, o una sal del mismo.

Además, el método de la presente invención pueden incluir un método para la producción de un ácido nicotínico representado por la fórmula (V):



en la que X^1, X^2, R y Hal son como se definen a continuación, o una sal del mismo, que comprende hidrolizar un derivado de ácido nicotínico representado por la fórmula (I):



en la que cada uno de X^1 y X^2 que son independientes entre sí, es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalquilo o un grupo haloalcoxi; R es un grupo alquilo; y Hal es un átomo de cloro o un átomo de bromo; o una sal del mismo.

El átomo de halógeno, o el resto halógeno en el grupo haloalquilo o el grupo haloalcoxi, representado por X^1 o X^2 en la fórmula (I), (II), (III) o (V) puede ser flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo.

El resto alquilo contenido en la fórmula (I), (II), (III) o (V) puede ser, por ejemplo, un alquilo C_{1-6} (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o t-butilo).

El resto alcoxi contenido en la fórmula c (I), (II), (III) o (V) puede ser, por ejemplo, un alcoxi C_{1-6} (tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi o t-butoxi).

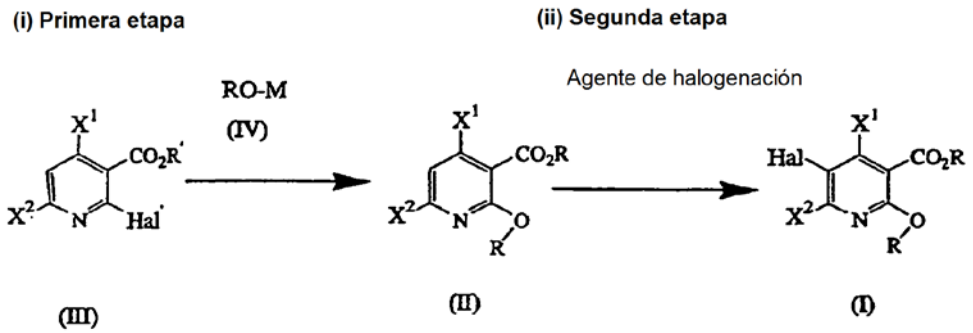
El compuesto de la fórmula (I), (II), (III) o (V) puede formar una sal junto con una sustancia ácida y puede formar, por ejemplo, una sal inorgánica, tal como un clorhidrato, un bromhidrato, un fosfato, un sulfato o un nitrato; o una sal orgánica, tal como un acetato, un p-toluenosulfonato, un metanosulfonato o un propanosulfonato. Además, el compuesto de la fórmula (V) puede formar una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo y puede formar, por ejemplo, una sal sódica, una sal potásica, una sal magnésica o una sal cálcica.

Efectos de la invención

De acuerdo con la presente invención, será posible producir de manera eficaz un derivado de ácido nicotínico o su sal útil como intermedio para productos químicos farmacéuticos o agrícolas.

Mejor modo de realizar la invención

A continuación, el método para la producción de un derivado de ácido nicotínico o su sal de la presente invención se describirá en detalle con referencia al flujo de reacción. El derivado de ácido nicotínico de la fórmula (I), o su sal, se produce haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II), o su sal, con un agente de halogenación que contiene un átomo de cloro o un átomo de bromo. Sin embargo, es eficaz para producirlo en dos etapas de reacción mostradas por el siguiente flujo.



En las fórmulas anteriores, X^1, X^2, Hal, Hal', R, R' y M son como se han definido anteriormente.

La reacción de la primera etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), o su sal, con un alcóxido de metal alcalino representado por la fórmula (IV) para producir un compuesto de la fórmula (II) anterior, o su sal, se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente a una temperatura de reacción de entre 0 a 150 ºC durante un tiempo de reacción de entre 0,1 a 24 horas. Aquí, el grupo alquilo representado por R' en el compuesto de la fórmula (III) y el grupo alquilo representado por R en el alcóxido de metal alcalino representado por la fórmula (IV) pueden ser iguales o diferentes. Además, esta reacción puede realizarse a presión reducida.

El alcóxido de metal alcalino de la fórmula (IV) que se va a usar para la reacción de la primera etapa puede ser, por ejemplo, metóxido sódico, etóxido sódico o metóxido potásico. Entre estos, se prefiere usar metóxido sódico. El alcóxido de metal alcalino se usa preferiblemente en una cantidad de entre 1,0 a 5,0 moles por mol del compuesto de la fórmula (III) o su sal.

El disolvente que se va a usar para la reacción de la primera etapa no se limita particularmente, siempre y cuando no esté implicado en la reacción. Por ejemplo, pueden mencionarse un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno, un hidrocarburo alifático, tal como hexano o ciclohexano, un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano, un alcohol, tal como metanol o etanol, un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, o un disolvente polar aprótico, tal como N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Entre ellos, se prefiere usar un alcohol.

La reacción de la segunda etapa de hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II), o su sal, con un agente de halogenación que contiene un átomo de cloro o un átomo de bromo para producir un derivado de ácido nicotínico de la fórmula (I) anterior, o su sal, se realiza preferiblemente en presencia de una base o un disolvente a una temperatura de reacción de entre 0 a 150 ºC durante un tiempo de reacción de entre 0,1 a 24 horas. Esta reacción puede realizarse a presión reducida.

El agente de halogenación que contiene un átomo de cloro o un átomo de bromo que se va a usar para la reacción de la segunda etapa no se limita particularmente, siempre y cuando sea útil para la cloración o bromación habitual. Por ejemplo, pueden mencionarse cloro, bromo, cloruro de sulfurilo, hipoclorito sódico, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína o 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. Entre ellos, se prefiere usar cloro o bromo. Un agente de halogenación de este tipo se usa preferiblemente en una cantidad de entre 1,0 a 5,0 moles por mol del compuesto de la fórmula (II).

Una base que se va a usar para la reacción de la segunda etapa puede ser, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico; un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico o carbonato potásico; un acetato de metal alcalino, tal como acetato sódico o acetato potásico; un hidrogenocarbonato de metal alcalino, tal como hidrogenocarbonato sódico o hidrogenocarbonato potásico; o una amina, tal como piridina o trietilamina. Entre ellos, se prefiere usar acetato sódico. Una base de este tipo se usa preferiblemente en una cantidad de entre 0,1 a 5,0 moles por mol del compuesto de la fórmula (II).

El disolvente que se va a usar para la reacción de la segunda etapa no se limita particularmente, siempre y cuando no esté implicado en la reacción. Por ejemplo, pueden mencionarse un hidrocarburo aromático, tal como clorobenceno o diclorobenceno; un hidrocarburo alifático, tal como hexano o ciclohexano; un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano; un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano; un ácido carboxílico, tal como ácido acético; un éster, tal como acetato de metilo o acetato de etilo; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo; o un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Entre ellos, se prefiere usar un éster.

Una reacción para hidrolizar el compuesto que se ha mencionado anteriormente de la fórmula (I), o su sal, para producir un compuesto de la fórmula (V), o su sal, se realiza preferiblemente en agua o en un disolvente que contiene agua a una temperatura de reacción de entre 0 a 150 ºC durante un tiempo de reacción de entre 0,1 a 24 horas. Esta reacción puede realizarse a presión reducida.

La base que se va a usar para la hidrólisis puede ser, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico; un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de magnesio o hidróxido de calcio; un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico o carbonato potásico; un carbonato de metal alcalinotérreo, tal como magnesio carbonato o carbonato de calcio; o un hidrogenocarbonato de metal alcalino, tal como hidrogenocarbonato sódico o hidrogenocarbonato potásico. Entre ellos, se prefiere usar hidróxido sódico. La base se usa preferiblemente en una cantidad de al menos un mol por mol del compuesto de la fórmula (I) o su sal.

El disolvente que se va a usar para la hidrólisis no se limita particularmente, siempre y cuando no esté implicado en la reacción. Por ejemplo, pueden mencionarse un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo alifático, tal como hexano o ciclohexano; un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano; un alcohol, tal como metanol o etanol; un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano; un nitrilo, tal como acetonitrilo o propionitrilo; o un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Sin embargo, la hidrólisis se realiza preferiblemente en agua o en un alcohol que contiene agua.

Después de la finalización de la hidrólisis, el compuesto de la fórmula (V) se trata para su neutralización con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico para formar una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo, por lo que se obtendrá un compuesto de la fórmula (V). Por el contrario, sin dicho tratamiento de neutralización, puede aislarse una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo del compuesto de la fórmula (V).

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá con referencia a los Ejemplos, pero debe entenderse que la presente invención no se limita a tales Ejemplos.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1

En un matraz de cuatro bocas de 300 ml equipado con un agitador, un condensador y un termómetro, se cargó con 137,8 g (714 mmol) de una solución al 28% de metilato sódico y metanol, y mientras la temperatura interna se mantuvo a 50 ºC, se añadieron gota a gota 48 ml de una solución de metanol que contenía 47,5 g (238 mmol) de 2-cloro-4-metil nicotinato de etilo seguido de agitación durante 1 hora. La solución de reacción se puso en 500 ml de agua y se extrajo con éter dietílico seguido de destilación a presión reducida para obtener 27 g (rendimiento: 63%) de 2-metoxi-4-metil nicotinato de metilo (punto de ebullición: 95 ºC/7 mmHg).

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 2

En un matraz de cuatro bocas de 500 ml equipado con un agitador, un termómetro, un condensador y un tubo de suministro de gas N_2, se cargaron 203 g (1,05 mol) de una solución al 28% de metilato sódico y metanol en una atmósfera de N_2. Mientras la temperatura interna se mantuvo a no más de 40 ºC, se añadieron gota a gota 92,8 g (0,5 mol) de 2-cloro-4-metil nicotinato de metilo durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. Después de la finalización de la adición gota a gota, mientras la temperatura interna se mantuvo de 45 a 50 ºC, la reacción se realizó durante aproximadamente 4 horas hasta la desaparición de los materiales de partida. Después de la finalización de la reacción, se retiraron por destilación aproximadamente 100 ml de metanol en el sistema a presión reducida, y después la solución de reacción se puso en una solución mixta de 390 g de una solución acuosa al 7% de ácido sulfúrico y 300 ml de tolueno con agitación. Después de la extracción y la separación del líquido, la capa de tolueno se lavó con 150 ml de una solución acuosa al 0,5% hidrogenocarbonato sódico. Después de retirar por

destilación el tolueno, se obtuvo una fracción de entre 85 a 92 ºC/5 mmHg, es decir, 83,3 g (rendimiento: 92%) de 2-metoxi-4-metil nicotinato de metilo por destilación a presión reducida.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 3

En un matraz de cuatro bocas de 500 ml equipado con un agitador, un termómetro, un condensador y un tubo de suministro de gas Cl_2, se cargaron 90,6 g (0,5 mol) de 2-metoxi-4-metil nicotinato de metilo, 300 ml de acetato de etilo y 49,2 g (0,6 mol) de acetato sódico. Mientras la temperatura interna se mantuvo a 70 ºC, se introdujo gas cloro (velocidad de suministro: 10 g/h) durante aproximadamente 4 horas, y tras confirmar la desaparición de los materiales de partida, la reacción terminó. La mezcla de reacción se puso en 700 ml de agua fría, y se añadieron 200 ml de acetato de etilo seguido de la extracción y la separación del líquido. Después, la capa de acetato de etilo se lavó con 150 ml de una solución acuosa al 1% hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se retiró por destilación el acetato de etilo para obtener 105,6 g (rendimiento en bruto: 98%) de cristales en bruto del 5-cloro-2-metoxi-4-metil nicotinato de metilo deseado. Este producto se recristalizó en metanol para obtener 91,8 g (punto de fusión: 43-44 ºC) de un producto recristalizado.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 4

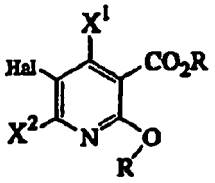
En un matraz de cuatro bocas de 1.000 ml equipado con un agitador, un condensador y un termómetro, se cargaron 107,8 g (0,5 mol) de 5-cloro-2-metoxi-4-metil nicotinato de metilo y 210 g (0,525 mol) de una solución acuosa al 10% hidróxido sódico seguido de agitación durante 2 horas a una temperatura interna de 90 ºC. La solución de reacción se dejó enfriar y después se añadió gota a gota una solución acuosa al 15% de ácido sulfúrico para la neutralización y la cristalización. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y después se secaron para obtener 99,3 g (rendimiento: 98%) de ácido 5-cloro-2-metoxi-4-metil nicotínico (punto de fusión: 127-129 ºC).

Aplicabilidad industrial

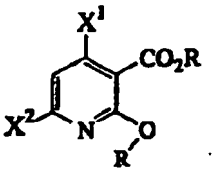
El método de la presente invención es útil como un método eficaz para producir un derivado de ácido nicotínico o su sal que es útil como intermedio para productos químicos farmacéuticos o agrícolas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un derivado de ácido nicotínico representado por la fórmula (I):

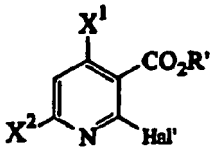


en la que cada uno de X^1 y X^2, que son independientes entre sí, es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalquilo o un grupo haloalcoxi; R es un grupo alquilo; y Hal es un átomo de cloro o un átomo de bromo; o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II):



en la que X^1, X^2 y R son como se han definido anteriormente, o una sal del mismo, con un agente de halogenación.

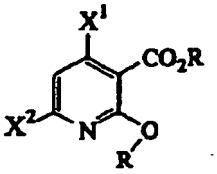
2. El método para producir un derivado de ácido nicotínico o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (i) una primera etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III):



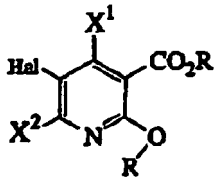
en la que cada uno de X^1 y X^2, que son independientes entre sí, es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalquilo o un grupo haloalcoxi; R' es un grupo alquilo; y Hal' es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo; o una sal del mismo, con un alcóxido de metal alcalino representado por la fórmula (IV):

RO-M

en la que R es un grupo alquilo, y M es un átomo de metal alcalino, para obtener un compuesto representado por la fórmula (II):



en la que X^1, X^2 y R son como se han definido anteriormente, o una sal del mismo, y (ii) una segunda etapa de hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo obtenida en la primera etapa, con el agente de halogenación, para obtener un derivado de ácido nicotínico representado por la fórmula (I):

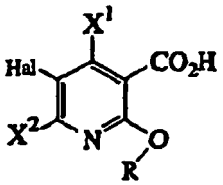


en la que X^1, X^2 y R son como se han definido anteriormente, y Hal es un átomo de cloro o un átomo de bromo, o una sal del mismo.

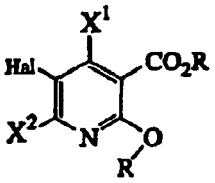
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el alcóxido de metal alcalino de la fórmula (IV) es un metóxido de metal alcalino.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente de halogenación es cloro o bromo.

5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende adicionalmente una etapa para producir un ácido nicotínico representado por la fórmula (V):



en la que X^1, X^2, R y Hal son como se definen a continuación, o una sal del mismo, que comprende hidrolizar el derivado de ácido nicotínico representado por la fórmula (I):



en la que cada uno de X^1 y X^2, que son independientes entre sí, es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalquilo o un grupo haloalcoxi; R es un grupo alquilo; y Hal es un átomo de cloro o un átomo de bromo; o una sal del mismo.