

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 203**

51 Int. Cl.:

C07D 309/28 (2006.01)

C07D 407/06 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07C 41/00 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

C07C 41/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008** **E 11003969 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012** **EP 2360135**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de derivados de ácido neuraminico**

30 Prioridad:

11.04.2007 JP 2007103585

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

19.02.2013

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho
Chuo-ku Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

NAKAMURA, YOSHITAKA;
MURAKAMI, MASAYUKI;
YAMAOKA, MAKOTO;
WAKAYAMA, MASAKAZU y
UMEO, KAZUHIRO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 203 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

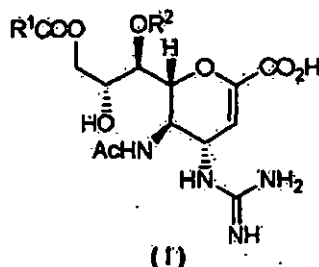
Procedimiento de fabricación de derivados de ácido neuramínico

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar un compuesto de ortoéster útil en la fabricación de derivados de ácido neuramínico, que tienen actividad inhibidora de la neuraminidasa.

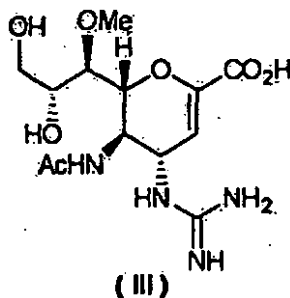
Técnica antecedente

Se sabe que un compuesto representado por la fórmula (I):



[en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₁₉ y R² representa un grupo alquilo C₁-C₄], o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, tiene una excelente actividad inhibidora de la neuraminidasa y que, por tanto, es útil como fármaco para el tratamiento o la prevención de la gripe (Documento de patente 1 ó 2).

Se sabe que una sal de ácido trifluoroacético de un compuesto representado por la fórmula (III):



tiene una excelente actividad inhibidora de la neuraminidasa y que, por tanto, es útil como fármaco para el tratamiento o la prevención de la gripe (Documento no de patente 1 ó 2).

[Documento de patente 1] patente estadounidense n.º 6340702 (correspondiente a la patente japonesa n.º 3209946).

[Documento de patente 2] patente estadounidense n.º 6844363 (correspondiente a la solicitud de patente japonesa n.º 2002-012590).

[Documento no de patente 1] T. Honda *et al.*, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 2002, p. 1921-1924.

[Documento no de patente 2] T. Honda *et al.*, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 2002, p. 1925-1928.

Otras referencias son: (a) Alaux *et al.*, *J. Med. Chem.*, 48, 2005, p. 7980-7992; (b) Stanoeva *et al.*, *Tetrahedron*, 60(23), 2004, p. 5077-5084; (c) Peter *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 50, 1928, p. 516-518; (d) Reitter *et al.*, *Chemische Berichte*, 40, 1907, p. 3020-3025.

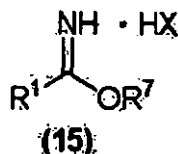
Como resultado de la realización de estudios exhaustivos sobre procedimientos para fabricar derivados de ácido neuramínico, los inventores de la presente invención han descubierto un nuevo procedimiento para fabricar un compuesto de ortoéster útil en la fabricación de derivados de ácido neuramínico, y han descubierto que el compuesto se puede obtener en un alto rendimiento mediante el procedimiento de fabricación. La presente invención se ha completado en base a los descubrimientos anteriormente mencionados.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona:

[1] un procedimiento para fabricar un compuesto representado por la fórmula R¹C(OR²)₃ (compuesto (14)), en la

que R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_{19} y R^7 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , que comprende:
Hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (15):



en la que R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_{19} , R^7 representa un grupo alquilo C_1-C_6 y X representa Cl, Br, I, HSO_4 o NO_3 , con un compuesto representado por la fórmula $R^7\text{-OH}$, en la que R^7 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , en un disolvente que forma un sistema de doble capa;

[2] el procedimiento de fabricación según lo descrito en [1], en el que el disolvente que forma el sistema de doble capa es un hidrocarburo;

[3] el procedimiento de fabricación según lo descrito en [1], en el que el disolvente que forma el sistema de doble capa es ciclohexano o metilciclohexano; y

[4] el procedimiento de fabricación según lo descrito uno cualquiera de [1] a [3], en el que R^1 es un grupo 1-heptilo, R^7 es un grupo metilo y X es Cl.

En la presente invención, "grupo alquilo C_1-C_{19} " de R^1 representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 19 átomos de carbono, pudiendo ser, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo butilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo heptilo, grupo octilo, grupo nonilo, grupo decanilo, grupo undecanilo, grupo dodecanilo, grupo tridecanilo, grupo tetradecanilo, grupo pentadecanilo, grupo hexadecanilo, grupo heptadecanilo, grupo octadecanilo o grupo nonadecanilo; preferentemente, un grupo alquilo C_5-C_{19} ; más preferentemente, un grupo alquilo C_5-C_{17} ; incluso más preferentemente, un grupo pentilo, grupo heptilo, grupo nonilo, grupo undecanilo, grupo tridecanilo, grupo pentadecanilo o grupo heptadecanilo; todavía más preferentemente, un grupo 1-pentilo, grupo 1-heptilo, grupo 1-nonilo, grupo 1-undecanilo, grupo 1-tridecanilo, grupo 1-pentadecanilo o grupo 1-heptadecanilo; y lo más preferentemente, un grupo 1-heptilo.

El "grupo alquilo C_1-C_6 " de R^7 es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, pudiendo ser, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo butilo, grupo pentilo o grupo hexilo; preferentemente, un grupo alquilo C_1-C_4 ; más preferentemente, un grupo metilo o un grupo etilo; y lo más preferentemente un grupo metilo.

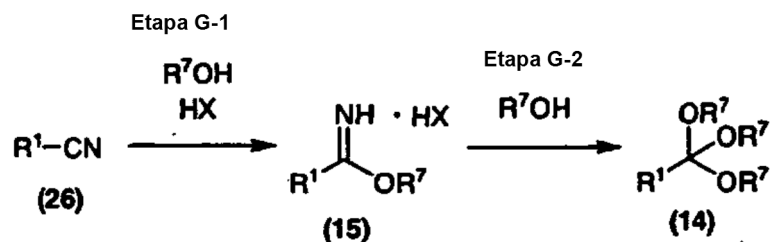
En la producción del compuesto (14), cuando se usa un compuesto representado por la fórmula $R^7\text{-OH}$ como reactivo y como disolvente para reaccionar con el compuesto (15), siguiendo un procedimiento ampliamente conocido (Journal of American Chemical Society, 1942, vol. 64, p.1825-1827), el rendimiento del compuesto (14) es del aproximadamente 35% al 50% (véase el Ejemplo comparativo 1).

Por el contrario, cuando el compuesto (15) se deja reaccionar con un compuesto representado por la fórmula $R^7\text{-OH}$ en un disolvente que forma un sistema de doble capa, el rendimiento del compuesto (14) se mejora notablemente hasta aproximadamente del 80% al 85% (véase el Ejemplo 1). Por lo tanto, el procedimiento de fabricación del compuesto (14) a partir del compuesto (15) proporciona un procedimiento eficaz para fabricar el compuesto (14), que se puede usar en la producción del compuesto (I).

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En la presente invención, el procedimiento de fabricación se puede llevar a cabo según el siguiente Procedimiento G.

Procedimiento G



En el Procedimiento G, R^1 , R^7 y X tienen los mismos significados descritos anteriormente.

No se indica específicamente el disolvente usado en las reacciones de cada una de las etapas del Procedimiento G, siempre y cuando éste no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado, pudiéndose seleccionar, por ejemplo, del siguiente grupo de disolventes. El grupo de disolventes comprende hidrocarburos

- alifáticos tales como hexano, pentano, éter de petróleo y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dietilenglicoldimetiléter; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y ciclohexanona; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo e isobutironitrilo; ácidos carboxílicos tales como ácido acético y ácido propiónico; alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona y hexametilfosforamida; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; sulfonas tales como sulforano; agua; y sus mezclas.
- 5 En las reacciones de cada una de las etapas del Procedimiento G, la temperatura de reacción difiere en función del disolvente, del material de partida, del reactivo y similares, y se selecciona apropiadamente. Además, la duración de la reacción difiere en función del disolvente, del material de partida, del reactivo y similares, y se selecciona apropiadamente.
- 15 En las reacciones de cada una de las etapas del Procedimiento G, el compuesto deseado de cada una de las etapas se puede aislar de una mezcla de reacción según los procedimientos habituales una vez completada la reacción. El compuesto deseado se puede obtener, por ejemplo, mediante (i) la eliminación de la materia insoluble, tal como del catalizador, si fuera necesario; (ii) la extracción del compuesto deseado añadiendo agua y disolvente que sea hidromiscible (por ejemplo, acetato de etilo y similares) a la mezcla de reacción; (iii) el lavado de la capa orgánica con agua y el secado según sea necesario mediante el uso de un agente secante tal como sulfato de magnesio anhidro; y (iv) la destilación del disolvente. El compuesto deseado obtenido se puede purificar más según sea necesario mediante procedimientos habituales (por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna de gel de sílice). Además, el compuesto deseado de cada procedimiento también se puede usar en la reacción posterior sin purificación.
- 20 (Procedimiento G)
- 25 El Procedimiento G muestra un procedimiento para fabricar el compuesto (14) y el compuesto (15).
- (Etapa G-1)
- La Etapa G-1 es un procedimiento que permite la reacción del compuesto (26) con un compuesto representado por la fórmula R^7OH en presencia de un ácido representado por la fórmula HX para producir el compuesto (15). El compuesto (26) bien es conocido o se puede producir fácilmente a partir de un compuesto ampliamente conocido.
- 30 Preferentemente, en la Etapa G-1, el ácido representado por la fórmula HX es cloruro de hidrógeno. Preferentemente, en la Etapa G-1, el compuesto representado por la fórmula R^7OH es metanol.
- Preferentemente, el disolvente usado es un éster, un hidrocarburo alifático o un hidrocarburo aromático; más preferentemente, un éster; y lo más preferentemente, acetato de metilo.
- Preferentemente, la temperatura de la reacción es de $-50^{\circ}C$ a $50^{\circ}C$, y más preferentemente, de $-20^{\circ}C$ a $20^{\circ}C$.
- 35 Preferentemente, la duración de la reacción es de 1 a 100 horas, y más preferentemente de 5 a 50 horas.
- (Etapa G-2)
- La Etapa G-2 es un procedimiento que permite la reacción del compuesto (15) con un compuesto representado por la fórmula R^7OH para producir el compuesto (14).
- 40 En la Etapa G-2, el compuesto representado por la fórmula R^7OH es, preferentemente, metanol. R^7 del compuesto representado por la fórmula R^7OH es, preferentemente, el mismo R^7 del compuesto (15). La proporción en volumen del compuesto representado por la fórmula R^7OH con respecto al compuesto (15) es, preferentemente, de 0,5 a 5, y más preferentemente, de 1 a 3.
- 45 Preferentemente, el disolvente usado es un disolvente que forma un sistema de doble capa. En la presente memoria, la formación de un sistema de doble capa significa que el compuesto representado por la fórmula R^7OH en la solución de reacción y el disolvente forman dos capas que no son uniformes y están separadas entre sí, y que al agitar la solución de reacción adecuadamente, el compuesto presente en la solución de reacción, en función de su liposolubilidad o su hidrosolubilidad, se puede desplazar a la otra capa en la que se puede disolver más fácilmente. El disolvente usado es, preferentemente, un hidrocarburo; más preferentemente, un hidrocarburo alifático o un hidrocarburo aromático; incluso más preferentemente, un hidrocarburo alifático; todavía más preferentemente,
- 50 ciclohexano, metilciclohexano o etilciclohexano; prefiriéndose particularmente que sea ciclohexano o metilciclohexano, y lo más preferentemente, metilciclohexano. También se puede usar como disolvente el compuesto representado por la fórmula R^7OH cuando está en exceso.
- Preferentemente, la proporción de la mezcla (proporción en volumen) entre el metilciclohexano y el metanol es de 10:1 a 1:2, y más preferentemente, de 5:1 a 1:1.

Preferentemente, la temperatura de la reacción es de -20°C a 90°C, y más preferentemente, de 10°C a 60°C.

Preferentemente, la duración de la reacción es de 30 minutos a 30 horas, y más preferentemente de 2 a 15 horas.

Ejemplos

5 La presente invención se describirá más detalladamente con referencia a los siguientes ejemplos; sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a los mismos.

(Ejemplo 1)

Síntesis de ortooctanoato de trimetilo (compuesto (14) [R^1 = grupo 1-heptilo, R^7 = grupo metilo])

Etapas G-1: Clorhidrato de octanimidato de metilo

10 Se añadieron metanol (2,81 g) y acetato de metilo (30 ml) a octanonitrilo (10,00 g), y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadió cloruro de hidrógeno (7,50 g) y se agitó la mezcla durante 25 horas a la misma temperatura. Se añadió metilciclohexano (60 ml) a la solución de reacción, y luego se destiló el disolvente bajo una presión reducida. Se añadió metilciclohexano (20 ml) al residuo, se agitó la mezcla durante 1,5 horas a temperatura ambiente y, seguidamente, se filtraron los cristales. Se lavaron los cristales con metilciclohexano y se secaron bajo una presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (14,45 g, rendimiento del 93,4%).

15 EM (Bombardeo rápido de átomos): m/z 158 $[M+H]^+$.
EMAR (IES): Masa exacta calcd. para $C_9H_{20}NO$ $[M+H]^+$: 158,15449; encontrada: 158,15433.
IR (KBr): 3139; 3109; 2925; 2857; 1712; 1627; 1474; 1411; 1213; 1100 cm^{-1} .
RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): 0,82 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,19-1,33 (8H, m), 1,67 (2H, tt, J = 7,5; 7,8 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,24 (3H, s), 11,52 (18, sa), 12,46 (1H, sa).

20 RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 14,1; 22,6; 25,7; 28,7; 28,8; 31,5; 32,9; 60,7; 180,5.

Etapas G-2: Ortooctanoato de trimetilo (compuesto (14) [R^1 = grupo 1-heptilo, R^7 = grupo metilo])

Se añadieron metilciclohexano (240 ml) y metanol (80 ml) al compuesto (40,00 g) obtenido en la Etapa G-1, y se agitó la mezcla durante 6 horas a 35°C. Se enfrió la solución de reacción hasta 10°C y se añadió metilciclohexano (20 ml), tras lo que se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (280 ml). Se volvió a lavar la solución de reacción con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (120 ml), y se separó la capa orgánica. Se filtró la materia insoluble y se lavó el residuo con metilciclohexano (20 ml). Seguidamente, se combinaron el filtrado y la solución usada para lavar, y se destiló el disolvente bajo una presión reducida. Se purificó el residuo por destilación bajo una presión reducida (0,2-0,24 kPa, p.e.: 85-90°C), dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente incoloro (35,37 g, rendimiento del 83,8%).

25 EM (IES): m/z 227 $[M+Na]^+$.
EMAR (IES): Masa exacta calcd. para $C_{11}H_{24}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 227,16231; encontrada: 227,16138.
IR (puro): 2955; 2928; 2854; 1466; 1241; 1153; 1078; 1047; 977 cm^{-1} .
RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): 0,86 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,23-1,33 (8H, m), 1,67-1,71 (2H, m), 3,21 (9H, s).
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 14,1; 22,7; 22,8; 29,3; 29,5; 30,5; 31,9; 49,4; 116,0.

35 (Ejemplo comparativo 1)

Síntesis de ortooctanoato de trimetilo (compuesto (14) [R^1 = grupo 1-heptilo; R^7 = grupo metilo])

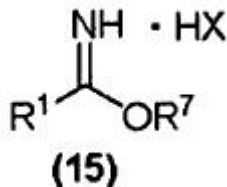
Se añadieron metanol (330 ml) y éter de petróleo (1 l) al compuesto (160,44 g) obtenido según la Etapa G-1 del Ejemplo 1, y se agitó la mezcla durante 18 horas bajo reflujo. Se enfrió la solución de reacción hasta 0°C, y se dejó reposar durante 2 horas a la misma temperatura. Se filtró la materia insoluble y se destiló el disolvente bajo una presión reducida. Se purificó el residuo por destilación bajo una presión reducida (0,29 kPa, p.e.: 93-96°C), dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente incoloro (78,60 g, rendimiento del 44,7%).

40

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de un compuesto representado por la fórmula $R^1C(OR^7)_3$, en la que R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_{19} y R^7 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , que comprende:

hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (15):



5

en la que R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_{19} , R^7 representa un grupo alquilo C_1-C_6 y X representa Cl, Br, I, HSO_4 o NO_3 , con un compuesto representado por la fórmula $R^7\text{-OH}$, en la que R^7 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , en un disolvente que forma un sistema de doble capa.

10

2. El procedimiento de fabricación según la reivindicación 1, en el que el disolvente que forma el sistema de doble capa es un hidrocarburo.

3. El procedimiento de fabricación según la reivindicación 1, en el que el disolvente que forma el sistema de doble capa es ciclohexano o metilciclohexano.

4. El procedimiento de fabricación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es un grupo 1-heptilo, R^7 es un grupo metilo y X es Cl.