

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 494**

51 Int. Cl.:

C07C 403/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2004** **E 04725312 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2014** **EP 1615879**

54 Título: **Procedimiento para la producción de ácido 9-cis-retinoico**

30 Prioridad:

11.04.2003 EP 03008020

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2014

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

SOUKUP, MILAN y
THOMESSEN, ROLF

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 449 494 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 producción de ácido 9-cis-retinoico

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento aplicable industrialmente para la producción de ácido 9-(Z)-retinoico (9-(Z)-RA).

- 5 El 9-(Z)-RA es un compuesto versátil que se reivindica que es útil para el tratamiento de numerosas enfermedades dermatológicas como se describe, por ejemplo, en el documento WO 99/09969.

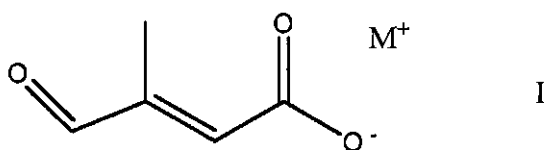
El documento EP-A 0659739 (BASF AG) describe un procedimiento para preparar 9-(Z)-RA que se caracteriza por la reacción de Wittig de un β -formilcrotonato de alquilo con una sal de (C₁₅)-trialkilfosfonio en presencia de una base y mediante la posterior saponificación con una base del éster del ácido retinoico así formado.

- 10 Este procedimiento tiene la desventaja de que requiere dos etapas que implican un cambio de disolvente para la saponificación del éster del ácido retinoico. Puesto que la saponificación necesita condiciones de temperatura bastante drásticas, también se ha observado la formación significativa de isómeros no deseados.

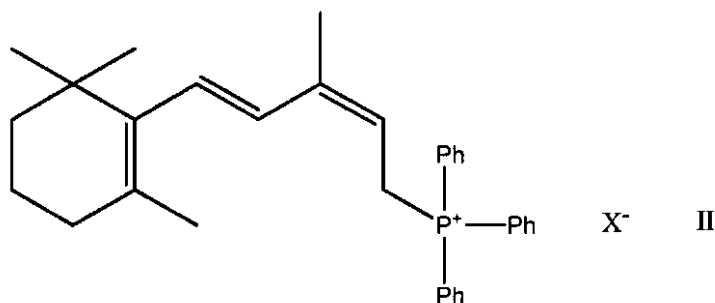
- 15 El documento DE 1068710 (BASF AG) describe un procedimiento para preparar ácido 9-cis-vitamina A por reacción de Wittig del éster etílico del ácido β -formil-crotonico con un isómero (Z) de una sal de (C₁₅)-trifenilfosfonio seguido de saponificación.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención era encontrar una alternativa mejorada para la fabricación de 9-(Z)-RA que no incluyera las desventajas conocidas de los procedimientos conocidos en la técnica.

El objetivo se ha logrado con el procedimiento de la invención que es para preparar ácido 9-(Z)-retinoico, caracterizado porque se prepara in situ una sal de metal alcalino del ácido 3-metil-4-oxocrotonico de fórmula



- 20 en donde M representa sodio o potasio, a partir de un 3-metil-4-oxocrotonato de alquilo que se hidroliza en presencia de un hidróxido alcalino y se hace reaccionar con el isómero (Z) de una sal de (C₁₅)-trifenilfosfonio de fórmula



en donde Ph representa fenilo y X representa un halógeno, en presencia de una base.

- 25 Sin embargo, por supuesto se puede aislar la sal de metal alcalino del ácido metil-4-oxocrotonico antes de usarlo para la reacción con el isómero (Z) de una sal de (C₁₅)-trifenilfosfonio de fórmula II.

Lo más preferiblemente se prepara la sal de potasio del ácido metil-4-oxocrotonico a partir del 3-metil-4-oxocrotonato de etilo por hidrólisis con hidróxido potásico.

- 30 Se ha encontrado que la hidrólisis se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un alcohol inferior, lo más preferiblemente en etanol a temperaturas entre -10°C y 10°C, idealmente entre 0°C y 5°C. El hidróxido potásico preferido se aplica convenientemente en forma de una disolución acuosa, p. ej., al 50%.

El isómero (Z) de la sal de (C₁₅)-trifenilfosfonio aparece en forma de una mezcla de isómeros junto con el isómero (E) en unas aguas madres que se obtienen en la preparación de β -caroteno. (Rüegg et al. *Helv.* 44, 985 (1961)).

- 35 Estas aguas madre normalmente contienen tanto el isómero (Z) como el (E) en una proporción que puede variar pero normalmente es aproximadamente 2:1.

En una realización preferida de la invención, el isómero (Z) de la sal de (C₁₅)-trifenilfosfonio se puede aislar de sus

aguas madre de acuerdo con las siguientes etapas de:

a) extracción de un concentrado de las aguas madre con cloruro de metileno

b) recogida de la fase orgánica en acetato de etilo/n-butanol

c) separación por destilación del acetato de etilo/cloruro de metileno,

5 d) reemplazo de la cantidad de acetato de etilo destilada

e) cristalización del isómero (Z) y

f) filtración y secado

Se ha encontrado que en la etapa b) el contenido de n-butanol en el acetato de etilo se elige ventajosamente en el intervalo de 3% a 10%, preferiblemente de 3% a 5%.

10 Puede ser necesario que haya que iniciar la cristalización mediante siembra con cristales del isómero 9-(Z).

La sal de (C₁₅)-trifenilfosfonio de fórmula II preferida es la sal de cloruro.

El suministro del isómero (Z) a la posterior conversión en el 9-(Z)-RA tiene lugar ventajosamente en forma de una disolución en alcohol, lo más preferiblemente en forma de una disolución en etanol.

15 El procedimiento se lleva a cabo convenientemente a una temperatura entre -15°C y 15°C, preferiblemente a una temperatura entre 0°C y 5°C. Las temperaturas fuera de este intervalo conducen a una ralentización de la reacción o a una mayor formación de subproductos.

Ventajosamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un alcohol inferior, preferiblemente en etanol.

20 La base adecuada para la conversión en el 9-(Z)-RA es un hidróxido alcalino. Preferiblemente, se usa hidróxido sódico o hidróxido potásico, lo más preferiblemente hidróxido potásico en forma de una disolución acuosa, p. ej. al 50%.

El tratamiento de la mezcla de reacción puede tener lugar mediante las siguientes etapas:

a) extracción con un disolvente orgánico, preferiblemente con cloruro de metileno,

b) ajuste del pH de la fase acuosa a aproximadamente de 3 a 4 con un ácido mineral adecuado, p. ej., con ácido fosfórico

25 c) extracción con cloruro de metileno

d) intercambio del disolvente hacia el metanol mediante separación por destilación del cloruro de metileno, y preferiblemente al mismo tiempo introducción continua de metanol

e) separación del 9-(Z)-RA que cristaliza en la mezcla.

30 La purificación adicional del 9-(Z)-RA se puede lograr por una recristalización en un alcohol inferior, preferiblemente en isopropanol.

En relación con la sensibilidad de los reaccionantes y del producto, es de gran importancia que las etapas de reacción se lleven a cabo en gran medida con exclusión de luz y oxígeno.

El siguiente ejemplo ilustrará la invención sin limitarla.

Ejemplos

35 Ejemplo 1

a) Aislamiento de un cloruro de 9-(Z)-(C₁₅)-trifenilfosfonio

40 Se recogieron 200,0 g de un concentrado aceitoso que contenía una mezcla de isómeros de 9-(Z) y 9-(E) del cloruro de (C₁₅)-trifenilfosfonio (contenido de E 18%, contenido de Z 36%) y se mezclaron con 400 ml de cloruro de metileno en una atmósfera de argón de 20 a 25°C. Se separó la fase acuosa, y después se añadieron 1000 ml de acetato de etilo en el transcurso de 5 a 10 min, de 15 a 25°C. Después se añadieron 35 ml de n-butanol a la disolución naranja-marrón transparente obtenida previamente. Se separaron por destilación el acetato de etilo y cloruro de metileno de 28 a 33°C a 200 mbar, de modo que la cantidad que se separó por destilación se reemplazó por 1600 ml de acetato de etilo. La cristalización del cloruro de 9-(Z)-(C₁₅)-trifenilfosfonio se inició con 0,2 ml de una suspensión de cloruro de 9-(Z)-(C₁₅)-trifenilfosfonio de 30 a 35°C. La suspensión después se agitó durante otras 2 a 3 h, de 30 a 35°C. 45 Después los cristales se filtraron, se lavaron con 400 ml de acetato de etilo y después se secaron a vacío a 40°C/25

mbar. Se obtuvieron 62,06 g (31,0% basado en el concentrado aceitoso) de cloruro de 9-(Z)-(C₁₅)-trifenilfosfonio (contenido de isómero Z 93,6% (HPLC)) en forma de cristales blancos.

b) Preparación de ácido 9-(Z)-retinoico

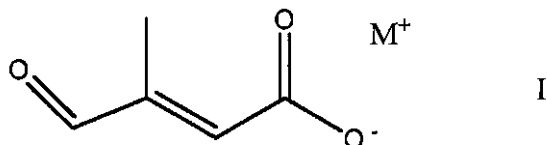
- En una atmósfera de argón, se recogieron 40,4 g (278,5 mmol) de 3-metil-4-oxocrotonato de etilo en 80 ml de etanol.
- 5 Después se añadieron con cuidado 30,6 g (272,7 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido potásico al 50% en el transcurso de 20 min manteniendo así la temperatura de la reacción de 0 a 5°C. Después, la mezcla se agitó a esta temperatura hasta la desaparición del éster en el cromatógrafo de HPLC. Después, se añadieron con cuidado 258,0 g de una disolución en etanol de cloruro de 9-(Z)-C₁₅-trifenilfosfonio (contenido 38,8%, 199,5 mmol) en el transcurso de 20 min. Durante la adición, la temperatura de la reacción se mantuvo de 0 a 5°C. Después se
- 10 añadieron con cuidado 29,8 g (265,6 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido potásico al 50% en el transcurso de 20 min, manteniendo así la temperatura de la reacción de 0 a 5°C. Después, la mezcla se agitó a esta temperatura hasta la desaparición de la sal de fosfonio en el cromatógrafo de HPLC. Se añadieron a la suspensión naranja así formada 900 ml de agua desionizada, de modo que se formó una disolución naranja transparente. La mezcla se agitó durante otros 10 min, después se añadieron 400 ml de agua desionizada y 260 ml de cloruro de
- 15 metileno y se agitó durante otros 10 min. Se separó la fase orgánica; la fase acuosa después se extrajo 3 veces con un volumen total de 540 ml de cloruro de metileno. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se ajustó a un pH de 3,5 a 4,0 con 21 ml de ácido fosfórico al 85% y se agitó durante 20 min de 20 a 30°C en atmósfera de argón. Después la fase acuosa se extrajo con 200 ml de cloruro de metileno y la fase acuosa se extrajo además dos veces con un total de 160 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se filtraron. Se logró un intercambio
- 20 de disolvente hacia el metanol por separación por destilación de cloruro del metileno empezando a 30°C/250 mbar y terminando a 40°C/700 mbar y añadiendo al mismo tiempo 800 ml de metanol. El ácido 9-(Z)-retinoico empieza a cristalizar en el transcurso de la destilación. Después la suspensión se enfrió de 0 a 5°C y se agitó durante 2 h. La suspensión amarillo-naranja se filtró, se lavó con un total de 170 ml de metanol de 0 a 5°C y los cristales obtenidos se secaron a vacío de 40 a 50°C/30 mbar durante la noche. Se obtuvieron 10,6 g (17,7%) del producto en forma de
- 25 cristales amarillos y con un contenido de 98,5%.

c) Cristalización del ácido 9-(Z)-retinoico

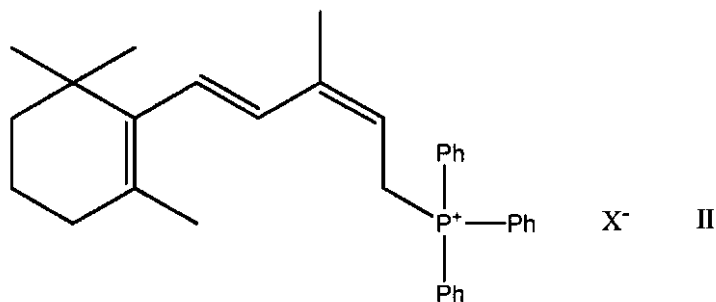
- En atmósfera de argón, se recogieron 28,0 g de ácido 9-(Z)-retinoico en 1120 ml de isopropanol a aproximadamente 20°C. La suspensión se calentó de 60 a 70°C, de modo que se formó una disolución amarillo transparente. La cristalización se produjo por enfriamiento lento de 0 a 5°C.
- 30 Después la suspensión se filtró y se lavó con isopropanol frío y los cristales así obtenidos se secaron a vacío de 40 a 50°C/30 mbar durante la noche. Se obtuvieron 24,4 g (87,3%) de ácido 9-(Z)-retinoico analíticamente puro en forma de cristales amarillos.

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar ácido 9-(Z)-retinoico, caracterizado porque se prepara in situ una sal de metal alcalino del ácido 3-metil-4-oxocrotonónico de fórmula



5 en donde M representa sodio o potasio, a partir de un 3-metil-4-oxocrotonato de alquilo que se hidroliza en presencia de un hidróxido alcalino y se hace reaccionar con el isómero (Z) de una sal de (C₁₅)-trifenilfosfonio de fórmula



en donde X representa un halógeno, en presencia de una base.

10 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque M representa potasio y porque la sal de potasio del ácido metil-4-oxocrotonónico se prepara in situ a partir del 3-metil-4-oxocrotonato de etilo que se hidroliza en presencia de hidróxido potásico.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X en la fórmula II representa cloro.

15 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el isómero (Z) de la sal de (C₁₅)-trifenilfosfonio se aísla de unas aguas madres usadas en la síntesis de β-caroteno, que contienen una mezcla de isómeros del isómero (Z) junto con el isómero (E), que comprende las etapas de:

a) extracción de un concentrado de las aguas madre con cloruro de metileno

b) recogida de la fase orgánica en acetato de etilo/n-butanol

c) separación por destilación del acetato de etilo/cloruro de metileno,

d) reemplazo de la cantidad de acetato de etilo destilada

20 e) cristalización del isómero (Z) y

f) filtración y secado

5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre -15°C y 15°C.

25 6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un alcohol inferior.

7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la base es un hidróxido alcalino.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la base es hidróxido potásico.

30 9.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el tratamiento de la mezcla de reacción sigue las etapas de:

a) extracción con cloruro de metileno,

b) ajuste del pH de la fase acuosa a aproximadamente de 3 a 4 con un ácido mineral adecuado

c) extracción con cloruro de metileno

d) intercambio del disolvente hacia el metanol mediante separación por destilación del cloruro de metileno e introducción continua de metanol

e) separación del ácido 9-(Z)-retinoico que cristaliza en la mezcla.