

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 365**

51 Int. Cl.:

C07C 227/04 (2006.01)

C07C 227/16 (2006.01)

C07C 227/18 (2006.01)

C07C 229/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09797144 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2358661**

54 Título: **Procedimiento de preparación de HCl del éster etílico del ácido trans 4-amino-ciclohexil acético**

30 Prioridad:

17.12.2008 HU 0800762

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

16.06.2014

73 Titular/es:

**RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

**MÁTHÉ, TIBOR BENCE;
HEGEDÜS, LÁSZLÓ;
CZIBULA, LÁSZLÓ;
JUHÁSZ, BÁLINT;
NAGYNÉ BAGDY, JUDIT y
MÁRKOS, DÉNES**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 468 365 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 preparación de HCl del éster etílico del ácido trans 4-amino-ciclohexil acético

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de clorhidrato del éster etílico del ácido trans 4-amino-ciclohexil acético.

Antecedentes de la invención

El ácido trans 4-amino-ciclohexil acético y sus derivados son excelentes materiales de partida para la síntesis de agentes farmacéuticos activos, por lo que es importante proporcionar un procedimiento económico mediante el cual se puedan preparar el ácido trans 4-amino-ciclohexil acético y sus derivados de una forma sencilla con la pureza como fármaco necesaria y con buenos rendimientos. Para la síntesis de agentes farmacéuticos activos sólo se puede usar el isómero óptico (estereoméricamente) puro trans.

El documento Izveshtiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya (10), 2374-9 (ruso) 1980, divulga un procedimiento de preparación de los isómeros cis y trans del ácido 4-amino-ciclohexil acético y sus derivados. Según el mismo, los isómeros cis y trans del ácido 4-amino-ciclohexil acético se obtienen a partir de la sal de sodio del ácido 4-nitrofenilacético mediante una reacción de hidrogenación a 130°C y 150 atm (151,99 bar) de presión en presencia de un catalizador de níquel Raney. Los productos obtenidos se aíslan en forma de sales del ácido clorhídrico.

Según el documento Wustrow y col. (Journal of Medicinal Chemistry, 1998 vol. 41 n° 5 768.) la sal del ácido clorhídrico del éster etílico del ácido trans 4-amino-ciclohexil acético se obtiene a partir del ácido 4-nitrofenil acético por hidrogenación. La hidrogenación de una sal de sodio se lleva a cabo primero en un medio acuoso en presencia de un catalizador de níquel Raney a 49°C y 130 atm (131,73 bar) de presión y, a continuación, a 130°C y 172 atm (174,28 bar) de presión. El ácido 4-amino-ciclohexil-acético obtenido está constituido por aproximadamente el 81% de isómero trans y el 19% de cis. El aislamiento del isómero trans necesario es difícil de llevar a cabo, puesto que la mezcla del ácido cis y trans 4-amino-ciclohexil acético aislado se disuelve en etanol y se satura con ácido clorhídrico anhidro gaseoso y se calienta a reflujo. Tras enfriamiento, la mezcla se filtra, el filtrado obtenido se concentra y el producto trans se precipita con éter.

Las desventajas habituales de los procedimientos conocidos anteriores son, p. ej., que los procedimientos se pueden llevar a cabo solo a temperaturas y presiones muy elevadas en presencia de un catalizador de níquel Raney, muy piróforo, por lo que los procedimientos industriales son caros y peligrosos y requieren equipos adicionales y condiciones extremas. Una desventaja adicional es que se hidrogena una sal de sodio, por lo que las etapas de preparación y recuperación son difíciles de llevar a cabo. Concretamente, la sal del ácido clorhídrico del éster etílico del ácido trans 4-amino-ciclohexil acético se prepara en condiciones anhidras en etanol, saturado con ácido clorhídrico; además, la mezcla de reacción se calienta a reflujo y el producto se precipita con éter. El procedimiento es desventajoso desde un punto de vista medioambiental debido al uso de ácido clorhídrico, muy corrosivo, y de éter, inflamable. Nuestro objetivo es proporcionar un procedimiento seguro y sencillo de llevar a cabo para la preparación del ácido trans 4-amino-ciclohexil acético, o bien de derivados que se puedan aislar del mismo, a escala industrial mediante el cual se pueda preparar el producto con etapas de reacción sencillas y sin que, además, dichas etapas requieran ni disolventes que sean altamente inflamables y/o corrosivos ni equipos adicionales.

El documento KR 2005 043 131 A se refiere a un procedimiento de preparación de ácido bifenilacético que comprende una etapa de reducción del ácido nitrobenilacético con hidrógeno en presencia de Pd/C para producir ácido aminofenilacético.

El documento EP 0 224 751 A1 se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de ácido difosfónico. Como parte de este procedimiento, se describe la reducción de ácido β-nitrofenilacético con hidrógeno en presencia de níquel Raney para producir ácido p-aminofenilacético. El ácido p-aminofenilacético se reduce además posteriormente en presencia de clorhidrato y un catalizador de platino para producir clorhidrato de ácido p-aminociclohexano acético. Además, el documento EP 0 224 751 A1 describe la reducción de ácido 3-nitrofenilacético con hidrógeno en presencia de Pd/C para producir ácido 3-aminofenilacético.

Descripción detallada de la invención

Hemos comprobado, sorprendentemente, que cuando el ácido 4-nitrofenil acético se hidrogena en un medio acuoso en presencia de Pd/C, con una sobrepresión de 3-4 bar – lo cual se puede lograr fácilmente en un autoclave común – se obtiene una mezcla cis/trans de ácido 4-amino-ciclohexilacético en la cual la proporción entre el producto cis y el trans es de aproximadamente el 70%. Nuestras investigaciones aumentando la selectividad trans han mostrado, sorprendentemente, que cuando la hidrogenación se realiza en presencia de Pd/C, en dos etapas de reacción – concretamente, cuando la reducción del grupo nitro y la saturación del anillo fenilo se llevan a cabo en etapas independientes – la selectividad trans aumenta. Cuando la reducción del grupo nitro se realiza a una temperatura de entre 40-50°C, preferiblemente a 44-46°C, y al menos 0,6 bar de sobrepresión, el grupo fenilo permanece sin reaccionar; a continuación, el ácido 4-aminofenil acético obtenido *in situ* se hidrogena adicionalmente a una

temperatura de entre 50-60°C, preferiblemente a 55-58°C, y al menos 4 bar de sobrepresión. En este caso, la proporción trans → cis se vuelve más ventajosa y la conversión del isómero trans alcanza el 60-70%. Además, hemos comprobado que si se lleva a cabo la hidrogenación de ácido 4-nitrofenil acético en forma de ácido libre, en un disolvente prótico, por ejemplo agua, metanol, etanol, propanol o una mezcla de los mismos, preferiblemente agua, se pueden realizar las dos etapas de hidrogenación. Usando los citados procedimientos convencionales, la separación y purificación de los ácidos cis y trans ciclohexil acéticos solo se puede llevar a cabo con baja eficacia y de una forma complicada. Pero hemos comprobado, sorprendentemente, que, cuando se preparan derivados tipo ésteres alquílicos del ácido ciclohexil acético, por ejemplo, éster metílico, etílico o propílico, la mezcla de clorhidratos del éster etílico cis/trans se puede separar en productos trans y cis con buenos rendimientos para el trans. Un procedimiento general conocido para la esterificación de aminoácidos es disolver los aminoácidos en un alcohol esterificante y añadir cloruro de tionilo, con lo que se obtienen ésteres de amino ácidos sin productos secundarios. Según los citados procedimientos conocidos, la sal de HCl del éster etílico se produce en un medio anhidro saturado con gas clorhídrico y se añade, como disolvente, éter, muy inflamable, para precipitar el producto final.

Hemos comprobado, sorprendentemente, que cuando la preparación del éster etílico del ácido trans 4-amino-ciclohexil acético se realiza en medio etanólico usando ácido clorhídrico en un exceso del 10-30, preferiblemente del 20 % en moles, el producto final se forma en cantidad equimolar sin formar productos secundarios. Otra ventaja del procedimiento según la invención es que no se necesitan condiciones de reacción anhidras, por lo que el contenido en agua del medio puede alcanzar el 15 % en volumen del volumen de partida de ácido 4-nitrofenil acético.

Además hemos comprobado, sorprendentemente, que cuando la mezcla cis/trans de sal de HCl del éster etílico del ácido 4-aminociclohexil acético preparada según la invención se trata con acetonitrilo, el producto trans se puede aislar con una pureza extremadamente elevada y buen rendimiento.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de clorhidrato del éster etílico del ácido trans 4-amino-ciclohexil acético, procedimiento que comprende las etapas siguientes: etapa 1: el ácido 4-nitrofenil acético se hidrogena en un disolvente prótico en presencia de Pd/C, a una temperatura de entre 40-50°C y sobrepresiones de 0,1-0,6 bar; etapa 2: el ácido 4-amino-nitrofenil acético obtenido *in situ* en la etapa 1 se hidrogena adicionalmente a una temperatura de entre 50-60°C y sobrepresiones de 1-4 bar; etapa 3: el ácido 4-amino-ciclohexil acético obtenido en la etapa 2 se calienta a reflujo en clorhidrato de etanol durante 1-3 horas y, después de eliminar el disolvente mediante destilación al vacío, se añade acetonitrilo al residuo obtenido y se separa por destilación. El destilado se enfría hasta una temperatura de entre -5-0°C y los cristales precipitados se lavan con acetonitrilo.

La invención se ilustra mediante el siguiente ejemplo no limitativo.

Ejemplo

Preparación de clorhidrato del éster etílico del ácido trans 4-amino-ciclohexil-acético

En un autoclave esmaltado de 2500 l se introducen 1000 kg de agua desionizada y 210 kg (1,16 km) de ácido 4-nitrofenil-acético a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Tras inertizar con nitrógeno la mezcla obtenida se añade una suspensión de 21 kg de Pd/C al 10% en 20 kg de agua desionizada y el instrumento de medición de catalizador se enjuaga con 20 kg adicionales de agua desionizada. Después del enjuagar el recipiente de reacción con gas hidrógeno, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura de entre 44-46°C y con una sobrepresión de hasta 0,6 bar hasta que la absorción de hidrógeno se ralentiza. Después de reducir el grupo nitro, la temperatura se lleva hasta 55-58°C y la hidrogenación continúa manteniendo la presión de hidrógeno, como máximo, en 4,0 bar de sobrepresión. Cuando la absorción de hidrógeno ha finalizado, la mezcla se enfría hasta una temperatura de entre 25-30°C, se purga con nitrógeno y el catalizador se filtra en un filtro Spakler con nitrógeno a presión. El recipiente de reacción, el filtro y las líneas se lavan con 200 g adicionales de agua desionizada. Los filtrados se combinan y se destilan 1200 kg de destilado en un duplicador esmaltado de 2500 l a una temperatura interna de hasta 80°C al vacío. El residuo obtenido se enfría hasta una temperatura inferior a 30°C y se añaden 430 kg de alcohol etílico y, a continuación, se recogen 500 l de destilado a hasta 80°C al vacío.

Cuando la destilación ha finalizado, la mezcla se enfría hasta una temperatura de entre 25-30°C, (el contenido en agua es como máximo del 10% en peso, en términos de valor absoluto es de aproximadamente 32 kg) y se añaden 550 kg de alcohol etílico y, después, 170 kg de clorhidrato de alcohol etílico al 30% y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 horas. Cuando termina la esterificación, se separan por destilación 800 l de disolvente a hasta 80°C al vacío. Se añaden 800 l adicionales de alcohol etílico y se destilan 750-800 l más de disolvente a hasta 80°C al vacío. Al residuo obtenido se añaden 700 kg de acetonitrilo y se recogen 140 l de destilado a hasta 80°C al vacío. Se detiene el vacío introduciendo nitrógeno y la disolución se enfría hasta una temperatura de entre 0-(-)5°C. Los cristales obtenidos se centrifugan y se lavan con 100 kg de acetonitrilo en dos porciones mientras se mantiene la temperatura a 0-(-)5°C. El sólido obtenido se seca hasta peso constante a hasta 60°C.

De esta forma, se obtienen 90 kg del producto del título.

Rendimiento: 40 %.

Punto de fusión: 173-176°C.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de HCl de acetato etílico de trans 4-amino-ciclohexilo, **caracterizado porque**

- 5
- a) se hidrogena ácido 4-nitrofenil acético en un disolvente prótico a una temperatura de entre 40-50°C en presencia de Pd/C con una sobrepresión de 0,1-0,6 bar, y
 - b) se hidrogena adicionalmente el ácido 4-aminofenil acético obtenido *in situ* en la etapa a) a una temperatura de entre 50-60°C con sobrepresiones de 1-4 bar y, a continuación,
 - c) se calienta el ácido 4-amino-ciclohexil acético obtenido en la etapa b) a reflujo durante 1-3 horas en clorhidrato de etanol y, si se desea, después de eliminar el disolvente, se añade acetonitrilo al residuo obtenido y a continuación se separa por destilación.
- 10

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** se usa agua como disolvente.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en la etapa a) la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura de entre 44-46°C.

15 4. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en la etapa b) la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura de entre 55-58°C.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en la etapa c), el acetonitrilo se añade al residuo después de la eliminación del disolvente.