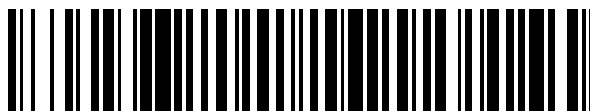


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 146**

51 Int. Cl.:

C07C 403/20 (2006.01)

C07F 9/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2007** **E 07818482 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014** **EP 2066624**

54 Título: **Método mejorado de producción de ácido 9-cis-retinoico**

30 Prioridad:

27.09.2006 AT 16052006

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.02.2015

73 Titular/es:

**DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG GMBH &
CO KG (100.0%)
ST.-PETER-STRASSE 25
4021 LINZ, AT**

72 Inventor/es:

**STANEK, MICHAEL;
ESSL, STEFAN;
KNOPP, MONIKA y
KÜBEL, ERWIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 529 146 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 mejorado de producción de ácido 9-cis-retinoico.

La presente invención se refiere a un método mejorado de producción de ácido 9-cis-retinoico.

Como se conoce por el ejemplo de Nature 355 (1.992), páginas 359-361, el ácido 9-cis-retinoico es un compuesto fisiológicamente importante y se puede usar en una variedad de aplicaciones, tales como para el tratamiento de diversas enfermedades de la piel (por ejemplo, la patente internacional WO 99/09969).

Se conoce un método a partir de la patente europea EP 0 659 739 A1 para la producción de ácido 9-cis-retinoico (9-(Z)-AR) en que se hace reaccionar un éster alquílico de ácido β -formil-crotónico con una sal de triarilfosfonio C_{15} por la reacción de Wittig en presencia de una base al correspondiente éster de ácido 9-(Z)-retinoico, que se saponifica después con una base al ácido deseado. En este procedimiento, se usan las aguas madres que surgen en la producción comercial de sales de triarilfosfonio C_{15} como sal de triarilfosfonio C_{15} , enriqueciéndose la fracción de sal de 9-(Z)-triarilfosfonio C_{15} , pero no siendo aislado, por tratamiento con isopropanol mientras está caliente, enfriamiento y separación de la sal de todo-(E)-triarilfosfonio C_{15} que cristaliza.

Según la patente internacional WO 2004/089887, una desventaja de este método es que es un procedimiento en dos fases, en que además de un cambio de disolvente es necesaria la saponificación.

Como una mejora, se propone hacer reaccionar una sal de metal alcalino de ácido 3-metil-4-oxocrotónico con el isómero (Z) aislado de una sal de triarilfosfonio C_{15} en presencia de una base, por la que se obtiene directamente el ácido 9-(Z)-retinoico deseado.

Sin embargo, ambos métodos presentan la desventaja de bajo rendimiento del ácido deseado. (La patente europea EP 0 659 739: ~ 25%; la patente internacional WO 2004/089887: sólo aproximadamente 16%).

El objeto de la presente invención fue, por lo tanto, encontrar un método mejorado de producción de ácido 9-(Z)-retinoico, que suministra el ácido deseado con rendimientos mucho mayores.

De acuerdo con esto, la presente invención se refiere a un método mejorado de producción de ácido 9-(Z)-retinoico, que se caracteriza por que:

a) un éster alquílico o fenílico C_1 - C_{10} lineal, ramificado o cíclico, de ácido β -formil-crotónico se hace reaccionar por la reacción de Wittig con una sal de 9-(Z)-triarilfosfonio C_{15} en forma aislada en presencia de una base al correspondiente éster de ácido 9-(Z)-retinoico y

b) después de la terminación de la reacción de Wittig, la mezcla de reacción se saponifica después con una base al correspondiente carboxilato de ácido 9-(Z)-retinoico y después, siguiendo a la protonación con un ácido, se obtiene el ácido 9-(Z)-retinoico deseado.

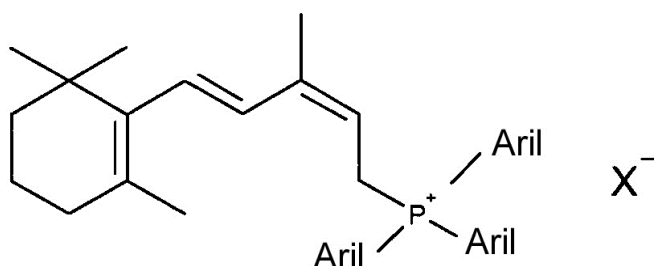
Según la presente invención, en la primera etapa se hace reaccionar éster alquílico o fenílico C_1 - C_{10} lineal, ramificado o cíclico, de ácido β -formil-crotónico por la reacción de Wittig con una sal de 9-(Z)-triarilfosfonio C_{15} en forma aislada en presencia de una base al correspondiente éster de ácido 9-(Z)-retinoico.

Se pueden preparar ésteres metil-alquílicos o fenílicos C_1 - C_{10} lineales, ramificados o cíclicos, de ácido β -formil-crotónico, por ejemplo, según la patente europea EP 0 421 271.

Alquilo lineal, ramificado o cíclico indica restos, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, hexilo o ciclohexilo.

Preferiblemente, el éster metílico o etílico de ácido β -formil-crotónico se usa como producto de descomposición.

Las sales de 9-(Z)-triarilfosfonio C_{15} son compuestos de la fórmula (I):



en que arilo representa un resto arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, tal como fenilo, naftilo, tolilo o xililo y X representa un halógeno, tal como cloro, bromo o yodo. Preferiblemente, arilo indica un resto fenilo y X indica cloro o bromo.

Según la presente invención, la sal de 9-(Z)-triarilfosfonio C₁₅ se usa en forma aislada.

- 5 Un agua madre que surge en la producción industrial de sales de triarilfosfonio C₁₅ se usa para esto. Así, por ejemplo, en la producción de la sal de triarilfosfonio C₁₅ requerida para la síntesis industrial de vitamina A, síntesis de β-caroteno y síntesis de cantaxantina, y para la producción de otros derivados de vitamina A, tales como retinal y ácido retinoico, (véase, por ej., Angew. Chem. 77 (1.965), 277-360) después de separar el producto valioso se obtiene un agua madre que contiene el isómero 9-(Z) así como la sal toda-(E)-trifenilfosfonio C₁₅.
- 10 Para el método según la invención el isómero 9-(Z) se enriquece primero y después se aísla.
Para esto, preferiblemente:
 - a) las aguas madres se extraen con cloruro de metileno, después
 - b) la fase orgánica se vuelve a extraer con agua y
 - c) se separa la fase de cloruro de metileno de la fase acuosa, después
 - 15 d) se separa por destilación cloruro de metileno al 50-70% y
 - e) se añade acetato de etilo y cristales simiente a la disolución concentrada de cloruro de metileno a 15-40°C, preferiblemente a 20-30°C, después
 - f) se agita la disolución a 15-40°C, preferiblemente a 20-30°C y precipita el isómero 9-(Z) enriquecido y
 - 20 g) después se separa la sal de 9-(Z)-triarilfosfonio C₁₅ enriquecida por filtración mientras está húmeda y se lava con acetato de etilo.
 - h) A continuación, se disuelve el isómero 9-(Z) en cloruro de metileno y esta disolución se añade gota a gota a 20-40°C, preferiblemente a 15-30°C, a una cantidad definida de acetato de etilo, después
 - i) se agita la suspensión resultante y
 - j) finalmente se separa por filtración la sal de 9-(Z)-triarilfosfonio C₁₅ enriquecida, se lava con acetato de etilo y
 - 25 después se seca.
- Con este método de enriquecimiento, que se mejora en relación al estado de la técnica, se obtiene una sal de 9-(Z)-triarilfosfonio C₁₅ en forma aislada con una relación de fracción Z a fracción E de 98:2.
Si es necesario, se pueden omitir las etapas h-j, obteniendo un mayor rendimiento de sal de 9-(Z)-triarilfosfonio C₁₅, pero de pureza algo inferior (como una relación de fracción Z a fracción E de 96:4). Esta calidad es, sin embargo, también suficiente para producción de ácido 9-(Z)-retinoico según la invención.
- 30 La reacción de Wittig del éster de ácido β-formil-crotónico (éster C₅) con la sal de 9-(Z)-triarilfosfonio C₁₅ en forma aislada se lleva a cabo después en una mezcla de disolventes de un alcohol C₁-C₄, tal como metanol, etanol, etc., y un disolvente no polar del grupo: cloruro de metileno, hexano o tolueno.
Se usa preferiblemente una mezcla de diclorometano-alcohol.
- 35 La relación molar de sal C₁₅ a éster C₅ es 1:1 a 1:5, preferiblemente 1:1 a 1:2, especialmente preferiblemente 1:1,1.
Las temperaturas de reacción son de -40 a +40°C, preferiblemente de -30 a -20°C, dependiendo de la composición de la mezcla de disolventes.
La base usada en el método según la invención es un alcoholato C₁-C₄, carbonato, hidróxido, hidruro o amida, de metal alcalino o alcalino-térreo. Se prefieren alcoholatos, carbonatos, hidróxidos, hidruros y amidas de Li, Na o K y metilato, etilato o propilato de sodio, hidróxido de sodio y carbonato de potasio son especialmente preferidos.
- 40 Es posible empezar con los dos compuestos de partida en la mezcla de disolventes, añadiendo después la base o también es posible añadir uno de los productos de descomposición, la sal C₁₅ o el éster del ácido β-formil-crotónico.
Preferiblemente sólo se añade la base.
- 45 La reacción de Wittig conduce al éster de ácido retinoico. Al final de la reacción de Wittig, se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se saponifica con una disolución acuosa de hidróxido de metal alcalino o de alcalino-térreo. Para esto, la mezcla de reacción se calienta además a 30 a 100°C, preferiblemente a 50-80°C y se separan por

destilación todas las sustancias de ebullición baja. Después por adición de un ácido, tal como HCl, H₂SO₄, ácido acético, ácido fosfórico, etc., a la mezcla de reacción alcalina enfriada, se libera el ácido 9-(Z)-retinoico y cristaliza.

5 El ácido 9-(Z)-retinoico así obtenido se puede purificar después por extracción, opcionalmente junto con recristalización. Los disolventes preferidos para extracción son agua y diclorometano. La recristalización se lleva a cabo preferiblemente en alcoholes C₁-C₄ o mezclas de alcohol C₁-C₄, preferiblemente etanol.

Usando el método según la invención, se obtiene ácido 9-(Z)-retinoico a rendimientos mucho mayores comparado con el estado de la técnica, de más del 45% del teórico y también a purezas mayores de > 98%.

Ejemplo 1: Enriquecimiento de la sal C₁₅ según la invención.

10 Se mezclaron 300 g de aguas madres (conteniendo aprox., 30% de producto valioso) de la producción de cloruro de trifenilfosfonio C₁₅ con 240 ml de diclorometano y se agitó durante 30 minutos. Después se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con 450 ml de agua. Se añadieron 5 g de sal de mesa a la fase acuosa. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa de nuevo con 150 ml de diclorometano. Se concentraron las fases orgánicas combinadas a 40°C. Se separaron por destilación aprox., 240 ml de diclorometano, de manera que quedaron en el matraz 150 ml de diclorometano. Se enfrió la mezcla a 25°C, se añadieron 1.500 ml de acetato de etilo y una punta de espátula de
15 cristales de simiente y se llevó a cabo la filtración después de 60 minutos. Se lavó el precipitado con 150 ml de acetato de etilo.

Recristalización:

20 Se disolvió el producto bruto en 150 ml de diclorometano y después se añadió en el espacio de 30 minutos a 30°C a 1.500 ml de acetato de etilo con agitación. Después de agitar durante unos 30 minutos adicionales, se separó por filtración el cloruro de 9-(Z)-trifenilfosfonio C₁₅ y se lavó dos veces con 150 ml de acetato de etilo cada vez y se secó a peso constante. Se obtuvo cloruro de 9-(Z)-trifenilfosfonio C₁₅ a un rendimiento de 69 g y una pureza de > 97% (Z). El rendimiento fue 66,9%.

Ejemplo 2: Producción de ácido 9-(Z)-retinoico.

a) Reacción de Wittig:

25 Primero se gaseó con nitrógeno un reactor de doble camisa durante al menos 15 min.

Después se añadieron 51,13 g de sal de vinilo C₁₅ (contenido de sal de vinilo C₁₅ cis + trans > 98,5%) y se añadieron 14,24 g de éster C₅ (p = 0,99) con una jeringa desechable. Se enjuagaron los restos de sustancia en el embudo con 276,85 g (350 ml) de metanol (p = 1,0) en el reactor y se enfrió la disolución ligeramente amarillenta con una corriente suave de nitrógeno a una temperatura interna de -7,5°C.

30 Después se alimentaron 50,42 g (52,0 ml) de mesilato de sodio a una temperatura interna de -7,5°C en el espacio de 60 minutos.

Después se añadieron 157,80 g (200,0 ml) de etanol (p = 1,0).

b) Saponificación / hidrólisis

35 Se alimentaron 48,52 g (37,14 ml) de NaOH (28%) a 20°C y se calentó para hacer hervir a reflujo la suspensión naranja. Después de destilación de metanol/etanol, se enfrió la suspensión a temperatura ambiente y se añadieron 265,00 g (200 ml) de cloruro de metileno, 299,40 g (300 ml) de agua y 71,00 g (67,7 ml) de ácido acético.

c) Extracción

Se añadieron 662,5 g (500 ml) de cloruro de metileno a la disolución anterior y se extrajo dos veces la fase orgánica, cada vez con 199,6 g (200 ml) de agua WBI (por sus siglas en inglés) (p=1,0).

40 Después se concentraron las fases orgánicas combinadas en el rotoevaporador a 35°C, obteniéndose ácido retinoico bruto.

d) Recristalización

Se suspendió el ácido retinoico bruto así obtenido en 235,5 g (300 ml) de isopropanol (p = 1,0) y se volvió a hacerlo hervir a reflujo.

45 Después se cristalizó y se separaron por filtración los cristales. Se lavaron los cristales con aprox., 39,55 g (50 ml) de isopropanol, -10°C, (p = 1,0) y después se secó a alto vacío.

Rendimientos

Productos	Cantidad	Contenido (cis-ART)	Cantidad 100%	Masa molar	Rendimiento (trans) basado en sal de vinilo C-15 usada
	[g]	[%]	[g]	[g/mol]	[% de teor.]
Ácido retinoico	Aprox., 14 g	Aprox., 98	13,7	300,44	Aprox., 46

Ejemplo 3: Ensayo comparativo según la patente de BASF.

5 Los rendimientos indicados en la patente de BASF (patente europea EP 0659739) se verificaron en el laboratorio (Tabla).

Ejemplo 4: Ensayo comparativo según la patente de Roche.

Los rendimientos indicados en la patente de Roche (patente internacional WO 2004/089887) se verificaron en el laboratorio (Tabla).

	BASF	Roche	DSM
Rendimiento Sal de vinilo	46%	31%	67%
Contenido:	65,8% de Z 19,0% de E	93,6% de Z 5% de E	98% de Z 2% de E
Rendimiento Ácido retinoico incl. recristalización	25%	15,5%	40 - 45%
Contenido:	99,5%	??%	> 99,5%

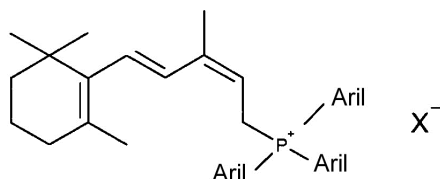
REIVINDICACIONES

1. Método mejorado de producción de ácido 9-(Z)-retinoico, caracterizado por que:

a) se hace reaccionar un éster alquílico o fenílico C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico, de ácido β-formil-crotonico por la reacción de Wittig con una sal de 9-(Z)-trialrilfosfonio C₁₅ en forma aislada en presencia de una base al correspondiente éster de ácido 9-(Z)-retinoico y

b) después del final de la reacción de Wittig, se saponificó después la mezcla de reacción con una base al correspondiente carboxilato de ácido 9-(Z)-retinoico y después, siguiendo a protonación con un ácido, se obtiene el ácido 9-(Z)-retinoico deseado.

2. Método según la Reivindicación 1, caracterizado por que un compuesto de la fórmula (I):



en que arilo representa un resto arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido y X representa un halógeno, se usa como la sal de 9-(Z)-trialrilfosfonio C₁₅.

3. Método según la Reivindicación 1, caracterizado por que la reacción en la etapa a) tiene lugar en una mezcla de disolventes de un alcohol C₁-C₄ y un disolvente no polar del grupo: cloruro de metileno, hexano y tolueno.

4. Método según la Reivindicación 1, caracterizado por que la reacción en la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura de reacción de -40°C a +40°C.

5. Método según la Reivindicación 1, caracterizado por que la reacción en la etapa a) tiene lugar en presencia de una base del grupo que comprende los alcoholatos C₁-C₄, carbonatos, hidróxidos, hidruros o amidas de metal alcalino o alcalino-térreo.

6. Método según la Reivindicación 1, caracterizado por que el éster de ácido 9-(Z)-retinoico obtenido no se aísla de la mezcla de reacción, pero después del final de la reacción de Wittig la mezcla de reacción se calienta, si es necesario, a temperatura ambiente y se saponifica en la etapa b) con una disolución acuosa de hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo como base.

7. Método según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que en la etapa b), después de añadir la base, se separan por destilación las sustancias de ebullición baja y después, por adición de un ácido a la mezcla de reacción alcalina enfriada, se libera y cristaliza el ácido 9-(Z)-retinoico deseado.

8. Método según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado por que se obtiene la sal de 9-(Z)-trialrilfosfonio C₁₅ por enriquecimiento y aislamiento de sal de 9-(Z)-trialrilfosfonio C₁₅ de un agua madre que surge en la producción de vitamina A y sus derivados, β-caroteno o cantaxantina, en el que:

a) las aguas madres se extraen con cloruro de metileno, después

b) la fase orgánica se vuelve a extraer con agua y

c) se separa la fase de cloruro de metileno de la fase acuosa, después

d) se separa por destilación cloruro de metileno al 50-70% y

e) se añade acetato de etilo y cristales simiente a la disolución de cloruro de metileno concentrada a 15-40°C, después

f) la disolución se agita a 15-40°C y precipita el isómero 9-(Z) enriquecido y

g) después se separa la sal de 9-(Z)-trialrilfosfonio C₁₅ enriquecida por filtración mientras está húmeda y se lava con acetato de etilo.

h) opcionalmente, a continuación, se disuelve el isómero 9-(Z) en cloruro de metileno y esta disolución se añade gota a gota a 20-40°C a una cantidad definida de acetato de etilo, después

i) se agita la suspensión resultante y

j) finalmente se separa por filtración la sal de 9-(Z)-triarilfosfonio C₁₅ enriquecida, se lava con acetato de etilo y después se seca.