

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 510**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 235/52 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2005 E 05817575 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 1828103**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de salicilamidas N-sustituidas**

30 Prioridad:

16.12.2004 GB 0427600

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

04.01.2016

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

RISS, BERNHARD

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 555 510 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 salicilamidas N-sustituidas

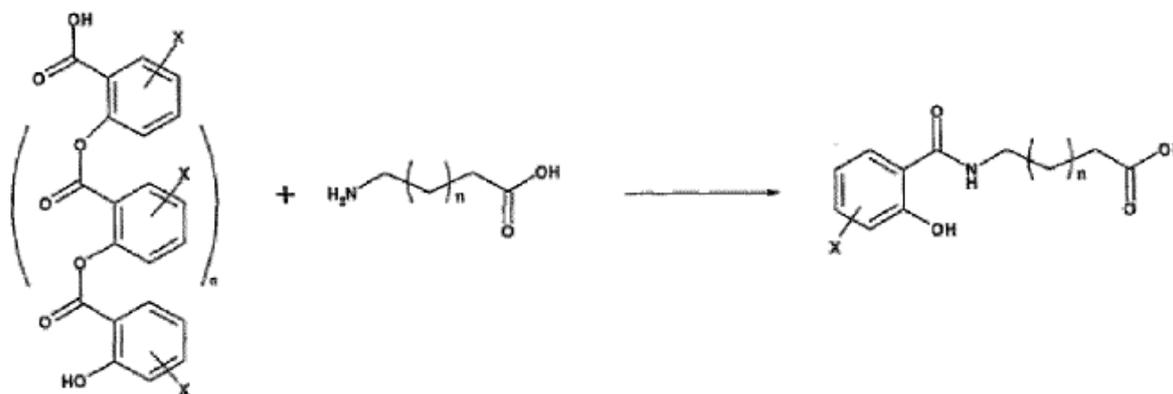
Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un método de preparación de salicilamidas N-sustituidas o derivados de las mismas, por ejemplo sus sales. En particular, la presente invención se refiere a un método de preparación del ácido (N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC) y su correspondiente monohidrato disódico.

Las salicilamidas N-sustituidas como se preparan por el método de la presente invención son adecuadas para su uso en composiciones para suministrar agentes activos a través de la vía oral u otras vías de administración a los mamíferos.

10 Antecedentes de la invención

Los procedimientos para preparar salicilamidas N-sustituidas son conocidos tales como el que se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1

15 El oligosalicilato se obtiene a partir del ácido salicílico correspondiente por tratamiento con anhídrido acético. El acoplamiento del aminoácido es promovido con una base, preferiblemente carbonato de potasio en un disolvente adecuado (como dioxano). Los rendimientos son generalmente del orden de 50 por ciento.

Un compuesto ejemplar sintetizado por este proceso de la técnica anterior es 5-CNAC, que se usa comúnmente como un agente de administración de agentes terapéuticos y se utiliza en composiciones farmacéuticas.

20 En este contexto se hace referencia a LEON-BAY et al. "Synthesis and evaluation of compounds that facilitate the gastrointestinal absorption of heparin", J. Med. Chem. Vol. 41(7), páginas 1163-1171 (1998) y el documento de patente de Estados Unidos US 5.773.647 ambos describen procedimientos para fabricar salicilamidas N-sustituidas a partir del ácido salicílico o un derivado al que se hace reaccionar con una amina en condiciones básicas y en disolventes apróticos.

25 Compendio de la invención

La invención se refiere a un método para hacer salicilamidas N-sustituidas en el que un ácido salicílico o un ácido salicílico cuyo grupo carboxi está derivatizado, por ejemplo un éster o un derivado que comprende un agente de acoplamiento de péptidos, en cualquier caso sin protección en su grupo hidroxilo fenólico, se hace reaccionar con una amina en condiciones básicas, es decir, condiciones en las que al menos se desprotona una proporción del grupo hidroxilo fenólico, en un disolvente aprótico, por ejemplo DMF (dimetilformamida). El grupo carboxi del ácido salicílico de partida típicamente está esterificado o derivatizado de otra manera, es decir activado.

30 La invención se refiere además a un método para preparar una sal de una salicilamida N-sustituida, donde se pone en contacto una salicilamida N-sustituida con una base, por ejemplo una base de metal alcalino, por ejemplo se pone en contacto la salicilamida con una solución acuosa básica que contiene un metal alcalino (u otro) catión. Normalmente la solución acuosa comprende una mezcla de acetona/agua.

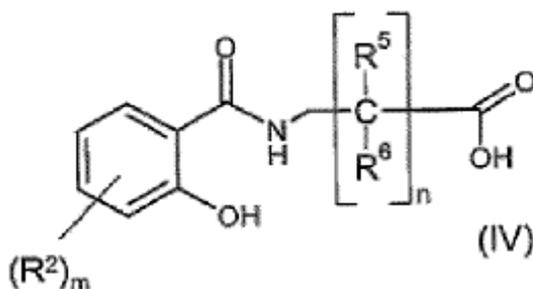
35 En particular, la presente invención se refiere a un método de preparación del ácido (N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC) y sus sales, en particular su correspondiente monohidrato disódico. El método comprende

5 hacer reaccionar metil-5-cloro-salicilato con el ácido amino octanoico (o derivado del mismo, por ejemplo amino-octano-nitrilo) en condiciones básicas en un disolvente aprótico, por ejemplo dimetilformamida. Las condiciones básicas pueden ser creadas por pre-reacción del metil-5-cloro-salicilato con una base tal como, por ejemplo, un alcoholato, por ejemplo, NaOMe, o mediante la inclusión de la base en la mezcla de reacción. La sal disódica monohidrato se puede formar haciendo reaccionar el 5-CNAC con NaOH en una mezcla de acetona/agua.

10 Las salicilamidas N-sustituidas, especialmente 5-CNAC, como se preparan por el método de la presente invención son adecuadas para su uso en composiciones para suministrar agentes activos a través de la vía oral u otras vías de administración a los mamíferos. Por tanto, el método puede comprender además la incorporación de la salicilamida, ya sea como ácido libre, éster o sal, en una composición farmacéutica que contenga también un agente activo. La composición contiene típicamente un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, así como un agente activo.

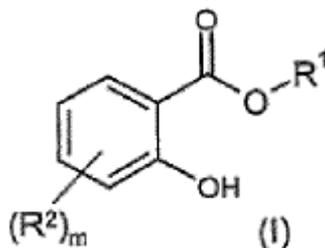
Descripción detallada de la presente invención

La presente invención consiste en un método para preparar un compuesto de la fórmula general IV:

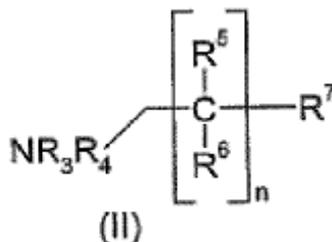


15 El método comprende

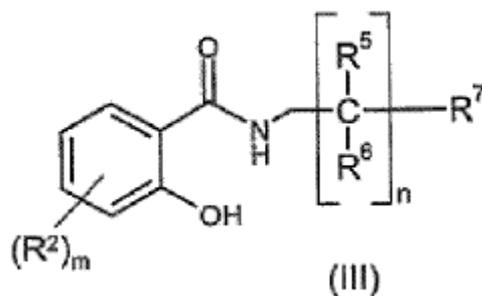
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula II

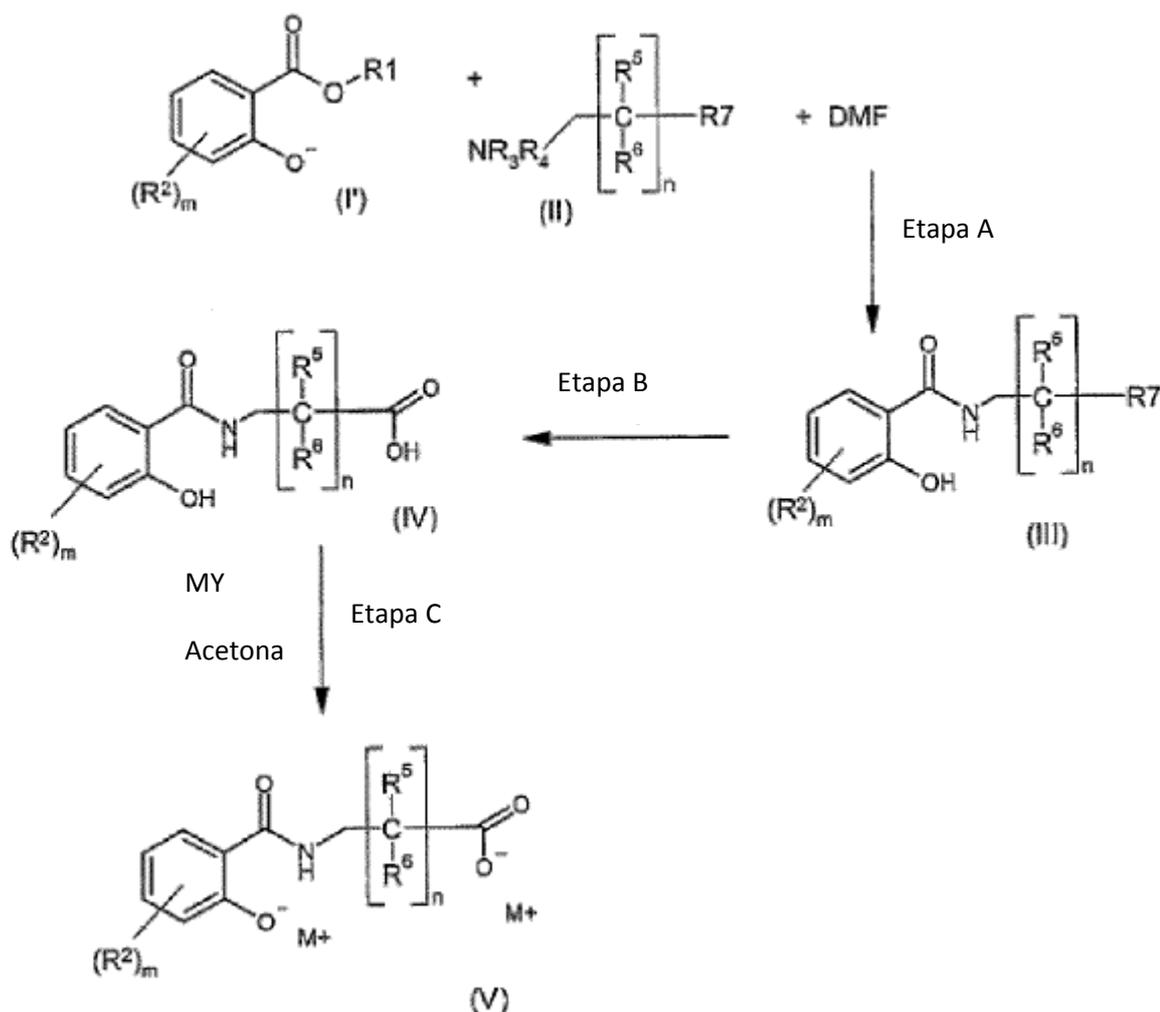


20 en condiciones en las que al menos una parte del grupo hidroxi fenólico está en forma desprotonada, en un disolvente aprótico, para formar un compuesto de fórmula III



(ii) si es necesario convirtiendo R^7 en un grupo carboxi (iii) opcionalmente, si es necesario, tratando el producto de la etapa (i) o según sea el caso, de la etapa (ii) con ácido para formar el compuesto de fórmula IV donde n es de 1 a 8; m es de 1 a 4; R^1 es un grupo formador de éster, por ejemplo, un alquilo lineal o ramificado que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, halógeno, u otro grupo activador de carboxi o cualquier reactivo de acoplamiento de péptidos tales como carbonildiimidazol, dicitohexilcarbodiimida, anhídrido fosfórico; cada R^2 pueden seleccionarse independientemente de -OH, NR^3R^4 , halógeno, alquilo C_1, C_2, C_3 o C_4 , haloalquilo C_1, C_2, C_3 o C_4 , alcoxi C_1, C_2, C_3 o C_4 , alqueno C_1, C_2, C_3 o C_4 ; cada R^5 y cada R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, -OH, NR^3R^4 , halógeno, alquilo C_1, C_2, C_3 o C_4 , alcoxi C_1, C_2, C_3 o C_4 , alqueno C_1, C_2, C_3 o C_4 , y cada R^5 y cada R^6 no están obligados a ser el mismo; R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -OH, alquilo C_1, C_2, C_3 o C_4 , haloalquilo C_1, C_2, C_3 o C_4 , alcoxi C_1, C_2, C_3 o C_4 , alqueno C_1, C_2, C_3 o C_4 ; y R^7 es un ácido carboxílico o cualquier resto convertible a un grupo carboxi, por ejemplo una amida o nitrilo.

El grupo carboxi del ácido puede estar en la forma de ácido libre, pero por lo general está derivatizado, por ejemplo, esterificado o activado como se ilustra en el Esquema 2:

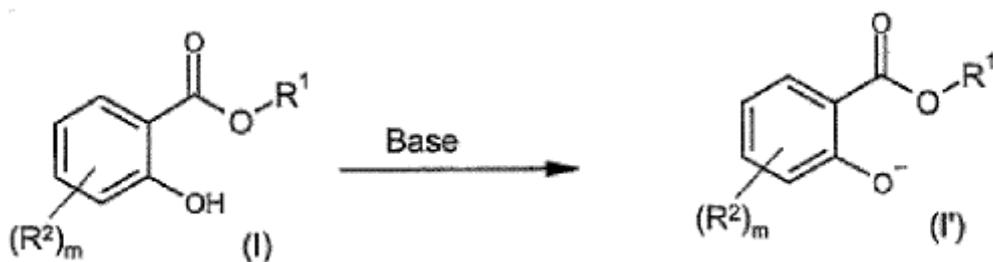


donde M es un metal alcalino.

Esquema 2

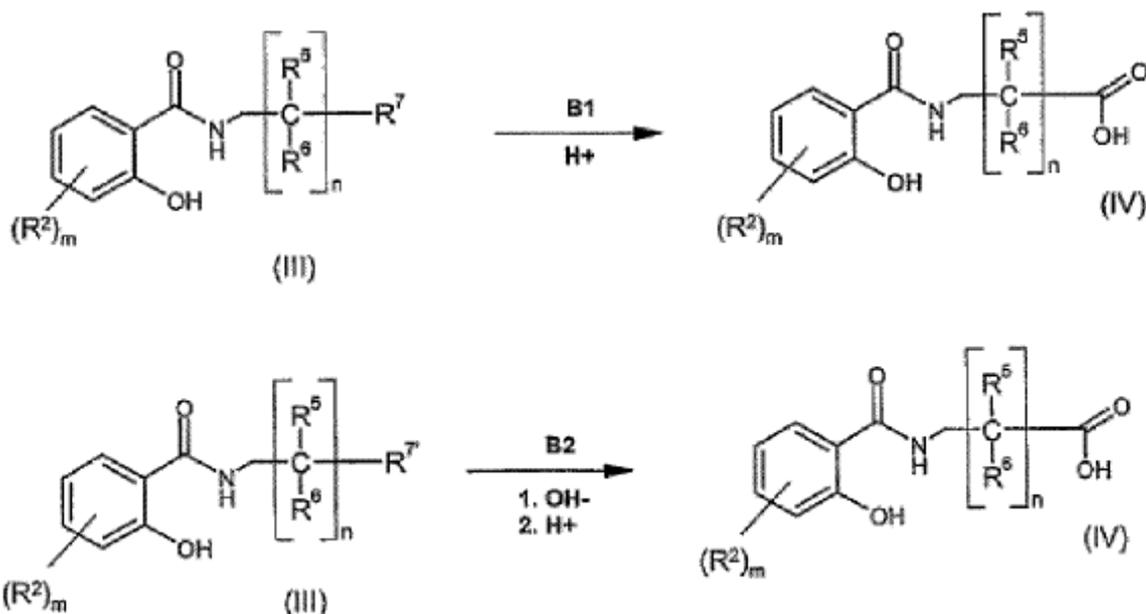
5 Las especies de fórmula (I¹) se pueden formar por desprotonación de compuestos de la fórmula (I) a continuación por reacción con una base. La base puede ser un alcoholato, por ejemplo un alcoholato de metal alcalino, tal como, por ejemplo, un alcóxido. Las especies de fórmula (I¹) pueden formarse antes de la etapa A, o pueden formarse in situ durante la etapa A mediante la inclusión de una base en la mezcla de reacción de salicilato/aminoácido/DMF.

10 La fuente de las especies de fórmula (I¹), por lo tanto puede ser una sal preformada, por ejemplo, en el caso de que la base sea un alcoholato de metal alcalino, a continuación, el compuesto de fórmula (I¹) pueden estar en la forma de la sal de metal alcalino; por ejemplo, si se utilizara NaOMe, entonces, el compuesto de fórmula (I¹) puede estar en la forma, total o parcialmente, de la sal de sodio. En un conjunto alternativo de compuestos, los compuestos de fórmula (I¹) pueden estar en la forma de otras sales, tales como una sal de amonio. La etapa de desprotonación se ejemplifica en el Esquema 4:



Esquema 4

- 5 La etapa B puede ser una reacción de una sola etapa, que implica la elaboración ácida de un compuesto en el que R^7 es un grupo carboxi. En otros casos, R^7 se debe convertir en un grupo carboxi, por ejemplo por hidrólisis de un grupo nitrilo; en este caso, la etapa B comprende la reacción de conversión y, si procede, una elaboración posterior hasta el ácido. De este modo, las formas de realización se muestran en los esquemas de reacción B1 y B2:



Esquema 3

donde R^7 no es carboxi.

- 10 El esquema B1 ilustra una clase de reacciones en las que el compuesto (III) se puede convertir en el compuesto (IV) por tratamiento con un ácido, como en el caso en donde R^7 comprende grupos carboxi en la forma de una sal.

El esquema B2 ilustra una clase de reacciones en donde R^7 se convierte en un grupo carboxi por hidrólisis básica, como por ejemplo en el caso de un grupo nitrilo. Después de que se lleva a cabo la hidrólisis, la base se pone en contacto con un ácido para convertir los grupos carboxi en la forma ácida.

- 15 Las etapas de reacción A, B y C, aunque se muestren en secuencia, pueden llevarse a cabo independientemente una de otra, especialmente la etapa C.

En los esquemas anteriores, los símbolos tienen los siguientes significados:

n es de 1 a 8, preferiblemente n es 6;

m es de 1 a 4, preferiblemente m es 1;

- 20 R^1 es un grupo formador de éster, por ejemplo, un alquilo lineal o ramificado que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, halógeno, u otro grupo activador de carboxi tal como, por ejemplo, hidroxisuccinamido, hidroxisuccinimidilo o pentafluorofenilo o cualquier reactivo de acoplamiento de péptidos tales como, por ejemplo, carbonildiimidazol, dicitohexilcarbodiimida, anhídrido fosfórico; y

el o cada R^2 pueden seleccionarse independientemente de $-OH$, NR^3R^4 , halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo, C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , o alqueniilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 ; y

el o cada R^5 y cada R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, $-OH$, NR^3R^4 , halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alqueniilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , y cada R^5 y cada R^6 no están obligados a ser el mismo; y

- 5 R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, $-OH$, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alqueniilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 . El halógeno, un grupo preferido R^2 , puede ser seleccionado de cloro, fluoro, bromo y yodo. Lo más preferido como R^2 es cloro.

En una forma de realización preferida cada R^5 y cada R^6 es hidrógeno.

- 10 Preferiblemente R^1 es alquilo y comprende 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono y en particular comprende 1 o 2 átomos de carbono. En una forma de realización ejemplarizante, R^1 es metilo.

Más preferiblemente NR^3R^4 es NH_2 .

Más preferiblemente, m es 1 y R^2 es Cl. Particularmente preferiblemente R^2 se encuentra en la posición 5.

- 15 R^7 es un grupo carboxi ($-COOH$) o resto convertible en un grupo carboxi, por ejemplo una amida o nitrilo. Preferiblemente, R^7 es un grupo carboxi protegido o equivalente, es decir, un resto que será sustancialmente inerte a la reacción con grupos $-NR^3R^4$ durante la etapa A, pero a partir de entonces convertible a un grupo carboxi. Se prefiere nitrilo.

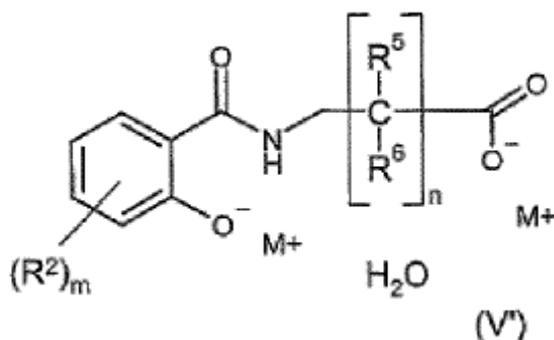
Cuando R^7 es un nitrilo, la etapa B es preferentemente la etapa B2. Cuando R^7 es un grupo carboxi, la etapa B es preferiblemente la etapa B1.

- 20 M es un metal alcalino y puede ser K o Li. Más preferiblemente, el metal alcalino M es Na (y por lo tanto M^+ es Na^+). Y es un contra ión básico, por ejemplo carbonato o hidróxido. Particularmente preferiblemente MY es NaOH.

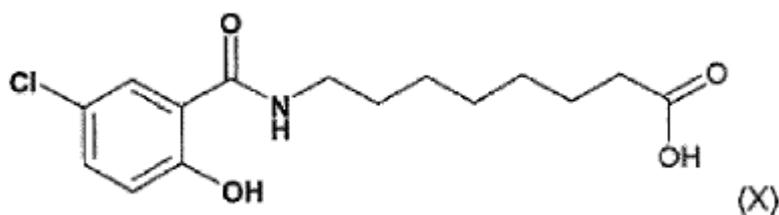
En los compuestos (I), (III) y (IV), el grupo hidroxilo fenólico puede estar en la forma de una sal, por ejemplo una sal de sodio.

- 25 Los compuestos de la fórmula (IV) o (V) pueden contener cantidades traza de DMF. Preferiblemente, los compuestos contienen menos de 1% de DMF por ejemplo, menos de 0,1%, tal como menos de 0,05% de DMF. La cantidad de DMF presente se mide convenientemente por cromatografía de gases de espacio de cabeza.

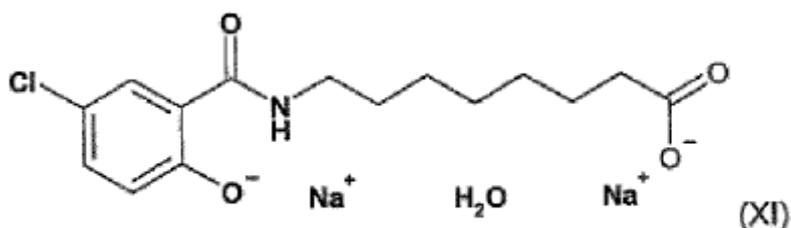
Los compuestos de la fórmula (V) pueden ser hidratos, por ejemplo mono-, di-, tri-, tetra-, penta- o hexa-hidratos. En particular, los compuestos de fórmula V son monohidratos:



Un compuesto particularmente preferido de fórmula (IV) tiene la estructura:



Un compuesto particularmente preferido de fórmula (V) es:



- 5 La invención incluye la preparación de anhídridos. También se incluye la transformación del ácido (IV) o sal (V) a solvatos alternativos, sales alternativas y/o a éster u otras formas de profármacos.

El proceso de la presente invención puede llevarse a cabo bajo las siguientes condiciones ejemplarizantes:

Etapa A

- 10 Se hace reaccionar los compuestos I y II bajo condiciones básicas en DMF. Las condiciones básicas, que provocarán que al menos una proporción de los grupos OH sean O⁻, pueden ser creadas por la pre-reacción del compuesto de fórmula (I) con una base fuerte (por ejemplo, NaOMe u otro alcoholato), o mediante la inclusión de una base fuerte en la mezcla de reacción. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada de, por ejemplo, al menos 90° C, y a menudo no más de 125° C. (por ejemplo, de 95° C a 110° C) y en la práctica la mezcla se agita. La duración de la reacción puede ser desde, por ejemplo, aproximadamente 6 a 12 horas.

Etapa B

15 B1

- 20 Si el producto de la etapa A comprende una sal, se somete a elaboración ácida, por ejemplo como sigue: a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 30° C a aproximadamente 55° C, por ejemplo 40° C hasta 50° C, el producto se trata con ácido, por ejemplo ácido clorhídrico (de 25 a 50% m/m, por ejemplo, de 30 a 40% m/m). El ácido resultante se aísla. Si el producto resultante forma una suspensión, la mezcla se puede enfriar, por ejemplo, a aproximadamente de 5-0° C y el sólido recogido por, filtración, por ejemplo. Si el producto resultante está en solución (o parcialmente en solución) puede ser extraído de la solución de producto, por ejemplo, con acetato de etilo, y el disolvente evaporado a sequedad. El producto (IV) puede ser recristalizado en, por ejemplo etanol/agua caliente.

B2

- 25 Si R⁷ del compuesto (II) no es un grupo carboxi, entonces, después de la etapa A, se convierte en un grupo carboxi. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un nitrilo con una base, por ejemplo NaOH. En algunos métodos, un nitrilo y NaOH u otra base fuerte, por ejemplo, en solución acuosa se someten a reflujo, de manera adecuada hasta 3 horas, para formar el carboxilato de sodio correspondiente. Tras la desaparición del grupo nitrilo, por ejemplo, la solución a continuación, se puede tratar con un ácido fuerte, por ejemplo ácido sulfúrico concentrado a una temperatura de, por ejemplo desde aproximadamente 30° C a aproximadamente 55° C, por ejemplo 40° C hasta 50° C. El producto se aísla a continuación, por ejemplo, por extracción con un disolvente orgánico, por ejemplo un éster de alquilo, por ejemplo acetato de etilo. Adecuadamente, el disolvente se evapora entonces a sequedad y el producto (IV) se recristaliza en, por ejemplo, etanol/agua caliente.
- 30

Etapa C

La etapa C es en sí misma de la invención. Se combinan el compuesto (IV), acetona y agua. La proporción de acetona:agua puede ser de aproximadamente 5:1 v/v hasta aproximadamente 15:1 v/v, por ejemplo de aproximadamente 10:1 a 11:1. Se añade una base a la mezcla adecuadamente a una temperatura ligeramente elevada, por ejemplo a aproximadamente 40° C a 60° C, por ejemplo 45° C a 55° C. Se puede añadir más acetona, por ejemplo, como una mezcla de acetona/agua, (por ejemplo de 2:1 v/v a 4:1 v/v, tal como 3:1 v/v), manteniendo adecuadamente la temperatura a un nivel moderadamente elevado (por ejemplo 45° C-55° C). A continuación, se aísla la sal. Un procedimiento es el siguiente: si la temperatura está por encima de 50° C, se reduce a 50° C o menos (por ejemplo, 40° C a 50° C tal como a 45° C a 48° C) y se añaden cristales de siembra para inducir la cristalización, antes de reducir aún más la temperatura (por ejemplo, a 0° C a 5° C) para terminar la etapa de cristalización antes de aislar los cristales. La agitación se continúa a lo largo del proceso adecuadamente. Los cristales se pueden secar a vacío de 50-60 mbar a 50-55° C durante al menos 24 horas.

Los procedimientos de esta invención, cuando se llevan a cabo en presencia de una base fuerte, pueden llevarse a cabo en presencia de hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, hidruros, amidas, alcanolatos, fenolatos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas o alquilsililo-amidas; alquilaminas, alquilendiaminas, opcionalmente N-alquiladas, opcionalmente insaturadas, ciclo-alquilaminas, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio, así como aminas carbocíclicas.

Los metales alquil-alcalinos se pueden seleccionar entre, por ejemplo, metil-litio, n-butil-litio, o terc-butil-litio opcionalmente activados con tetrametiletilendiamina (TMEDA).

Los hidruros de metales alcalinos, se pueden seleccionar de, por ejemplo, hidruro sódico e hidruro cálcico.

Las amidas de metales alcalinos se pueden seleccionar de, por ejemplo, amida de litio o diisopropilamida de litio (LDA), dietilamida de litio, isopropilciclohexilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio.

Los alcoholatos de metales alcalinos o alcoholatos de metales alcalinos se pueden seleccionar de, por ejemplo, alcoholes alifáticos primarios, secundarios o terciarios que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, metilato de litio, sodio o potasio, etilato de litio sodio o potasio, n-propilato de litio, sodio, o potasio, isopropilato de litio, sodio, o potasio, n-butilato de litio, sodio o potasio, sec-butilato de litio, sodio o potasio, terc-butilato de litio, sodio o potasio, 2-metil-2-butilato de litio, sodio o potasio, 2-metil-2-pentilato de litio, sodio o potasio, 3-metil-3-pentilato de litio, sodio o potasio.

Fenolatos de metales alcalinotérreos se pueden seleccionar de, por ejemplo, fenolatos O-alquil sustituidos de metales alcalinos, fenolatos de metales alcalinos o fenolatos O-alquil sustituidos de metales alcalinos, por ejemplo O-cresolato de sodio o potasio. Bases orgánicas basadas en aminas pueden seleccionarse de, por ejemplo, 2,4,6-trimetilpiridina; 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametil-guanidina; 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimidol[1,2-a]azepina; 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN); diazabicyclooctano (DABCO)₁; 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (TED); N, N-diciclohexilmetilamina; N₁,N-dietilanilina; N,N-diisopropil-2-etilbutilamina; N,N-diisopropilmetilamina; N₁,N-diisopropil-3-pentilamina; N,N-dimetilanilina; 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina; N,N-diisopropiletilamina; 2,6-dimetilpiridina; 7-metil-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD); 3,3,6,9,9-pentametil-2,10-diazabicyclo(4.4.0)dec-1-eno (PMDBD); 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (PMP); Trietilamina; 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG); N,N,N',N'-tetrametil-1,8-naftalendiamina; 2,2,6,6 tetrametilpiperidina (TMP); 1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno, 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (TBD); tributilamina; 2,4,6-tri-terc-butilpiridina; tris(trimetilsilil)amina; e hidróxidos de alquilamónio.

Sin embargo, también se puede emplear una mezcla de las bases anteriores.

Aquellos que se pueden mencionar a modo de ejemplo son hidróxido de sodio, hidruro de sodio, amida de sodio, metanolato de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, terc-butanolato de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidruro de potasio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil) amida de potasio, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilendiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetil-amina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metil-morfolina, hidróxido de benciltrimetilamónio, así como 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU).

En los procesos de esta invención, las bases preferidas son alcoholatos de metales alcalinos, el metal alcalino preferiblemente es sodio o potasio y el alcoholato se deriva preferiblemente de un alcohol primario. Bases fuertes particularmente preferidas son, por tanto, por ejemplo, metilato de sodio o de potasio, etilato o n-propilato de sodio o potasio. Los alcoholatos de metales alcalinos también se pueden preparar in situ haciendo reaccionar el alcohol apropiado con el metal alcalino. Un alcoholato particularmente preferido es el metilato de sodio.

Los disolventes apróticos adecuados para uso en esta invención pueden incluir, pero no se limitan a, los siguientes: compuestos de nitrilo y compuestos nitro (por ejemplo, acetonitrilo, benzonitrilo, nitrometano), compuestos de amida y amida cíclica (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N-metilformamida, N,N-dietilformamida, N-etilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, hexametilfosforamida), éster, éster cíclico, y compuestos de éter (por

ejemplo, tetrahidrofurano, carbonato de propileno, carbonato de etileno, gamma butirrolactona, acetato de etilo, éter dimetilico), compuestos de óxido y sulfo (por ejemplo, dimetilsulfóxido, acetona, sulfolano, dimetilsulfona).

Preferiblemente, el disolvente aprótico es una amida seleccionada de N,N-dimetilformamida, N-metilformamida, N,N-dietilformamida, N-etilformamida, N,N-dimetilacetamida. Lo más preferiblemente, el disolvente es N,N-dimetilformamida.

5

Cualquiera de los productos del proceso de la invención, es decir, cualquiera de los productos de la fórmula III, IV o V pueden contener cantidades traza de DMF, por ejemplo, menos de 1% de DMF. Preferiblemente, los compuestos contienen menos de 1.000 ppm de DMF, por ejemplo, menos de 500 ppm de DMF.

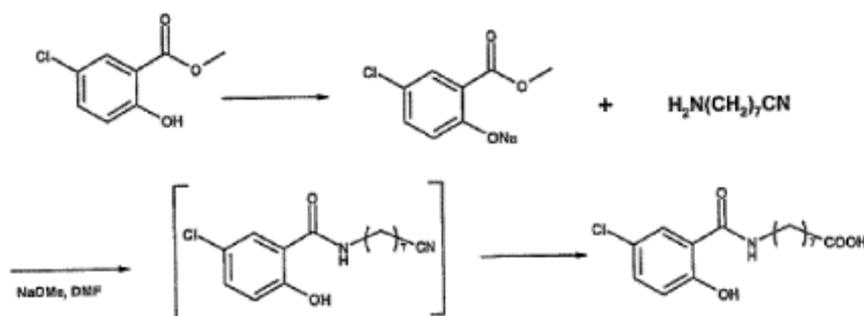
10

El nuevo método es superior a la técnica anterior en relación a su conveniencia y el alto rendimiento del ácido saliciloilamido obtenido (generalmente mayor del 90 por ciento).

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico desde amino-octano-nitrilo



15

Un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético, se cargó en atmósfera de nitrógeno con la sal de sodio de metil-5-cloro-salicilato (20,8 g, 100 mmoles), preparada a partir de metil-5-cloro-salicilato y metilato de sodio en tolueno, 8-aminooctano-nitrilo (14,8 g, 105 mmoles) y dimetilformamida (150 ml). La solución se calentó a 100-110° C y se agitó durante la noche. La mañana siguiente, un control de la dirección del proceso mostró menos de 1,5% de material de partida. Por consiguiente, la solución ligeramente marrón claro se concentró a sequedad (evaporador rotatorio) para producir un sólido ceroso (44,4 g).

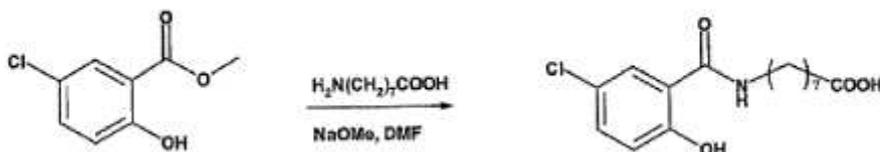
20

Este último se trató con hidróxido de sodio (20 g en 180 ml de agua) y se agitó a reflujo durante aproximadamente tres horas. De nuevo, un control de la dirección del proceso mostró la desaparición del nitrilo intermedio. Después, la solución se trató a 50° C con aproximadamente 20 g de ácido sulfúrico concentrado. A continuación, se añadió acetato de etilo (150 ml) y la emulsión se acidificó con 33 g adicionales de ácido sulfúrico (pH 1,7). Entonces, se retiró la fase acuosa, y la fase orgánica remanente se lavó dos veces con agua (50 ml cada una). La fase orgánica se concentró a sequedad (evaporador rotatorio) para dar 42 g de un residuo sólido, que se disolvió en etanol caliente/agua caliente (112 ml de etanol del 95%, 168 ml de agua). A los 65° C, la solución transparente se saturó con 56 ml de agua, induciendo la cristalización del producto deseado. La suspensión se enfrió a 0° C y se agitó durante una hora. Finalmente, el sólido se recogió por filtración y se secó a vacío para dar un compuesto puro (26,4 g, 85% del teórico).

30

Ejemplo 2

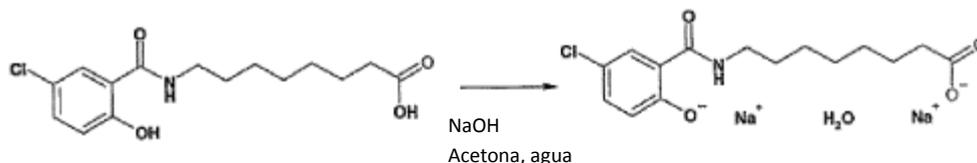
Preparación del ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico a partir del ácido amino-octanoico



5 Un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético, se cargó en atmósfera de nitrógeno con metil-5-cloro-salicilato (18,7 g, 100 mmoles), ácido 8-amino-octanoico (15,2 g, 95 mmoles) y dimetilformamida (60 ml). A la suspensión se añadió una solución de metilato de sodio (35,1 g al 30% m/m). A continuación, la suspensión se calentó a 95-100° C, mientras que el metanol se eliminó por destilación. Después de 24 horas de agitación, un control mostró una conversión del 98%. Por lo tanto, se añadió agua (160 ml), seguido a 40° C por ácido clorhídrico (22 ml, 37% m/m) para dejar caer el pH a un valor de 2,2. La suspensión formada se enfrió a 0° C, y el sólido se recogió por filtración, para dar, después de secar el compuesto (28 g, 88% del teórico).

Ejemplo 3

Preparación de la sal disódica del monohidrato del ácido N-5-(clorosaliciloil)-8-aminocaprílico



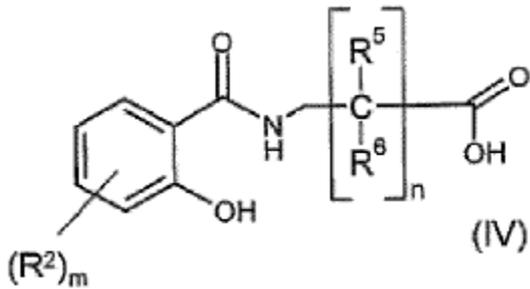
15 Ácido N-5-(clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (3,5 kg, 11,15 moles), acetona (9450 ml) y agua (875 ml, purificada) se colocaron en un reactor de 50 litros bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 45-55° C (camisa a 60° C) hasta que se formó una solución transparente (de 20 a 30 minutos). Se añadió hidróxido de sodio (297 g, 30% p/p, 22,3 moles) de una manera tal como para mantener la temperatura a 45-55° C, seguido por una solución de acetona/agua 3:1 v/v (1050 ml). La solución caliente (50° C) se hizo pasar a continuación sobre una placa filtrante y el filtrado se transfirió a otro reactor limpio calentado de 45 a 55° C. La línea de transferencia se enjuagó con acetona/agua 3:1 v/v (1050 ml) caliente (45-55° C), y luego se añadió acetona (alrededor de 10,5 litros) de tal manera como para mantener la temperatura alrededor de 45-55° C. (camisa a 55° C).

20 A continuación, se bajó la temperatura a 45-48° C y se añadieron semillas de cristales (4 g). La mezcla se agitó durante aproximadamente 20-30 minutos para obtener una suspensión fina e inducir la cristalización, a continuación, se añadió más acetona (28 l) durante una hora, de tal manera que se mantuvo una temperatura de 45-50° C (camisa a 55 °C.). Después, se prolongó una agitación lenta durante una hora a 45-50° C, y después la temperatura se redujo a 0-5° C durante un período de dos horas. Se continuó la agitación a 0-5° C durante una hora, a continuación, los cristales se recogieron por centrifugación, se lavó con acetona fría/agua fría 95:5 v/v (7 l) y se secó bajo vacío de 50-60 mbares a 50-55° C durante al menos 24 horas para dar 4,19 kg de 5-CNAC monohidrato de di-sodio (rendimiento 95%).

25

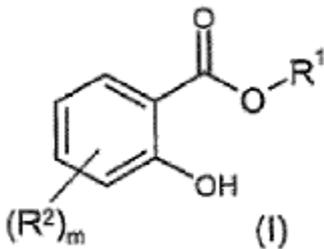
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de la fórmula general IV:

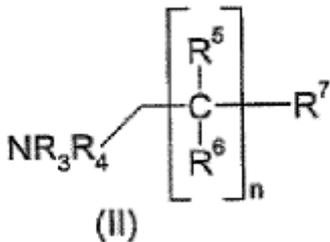


el método comprende

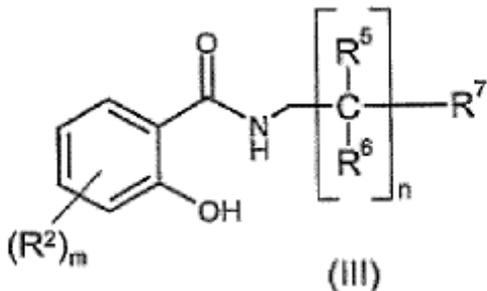
5 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I



con un compuesto de fórmula II



10 en condiciones en las que al menos una parte del grupo hidroxilo fenólico está presente en forma desprotonada, en un disolvente aprótico, para formar un compuesto de fórmula III



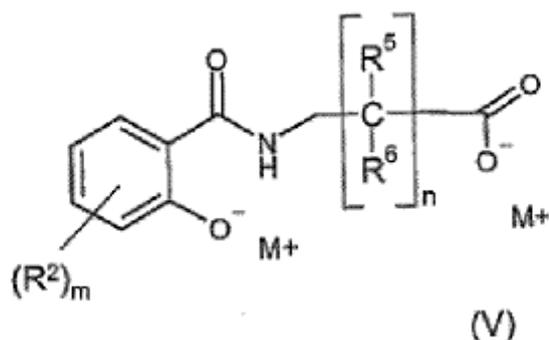
(ii) si es necesario convertir R⁷ a un grupo carboxi (iii) opcionalmente, si es necesario, tratar el producto de la etapa (i) o, como el caso pueda ser, la etapa (ii) con ácido para formar el compuesto de fórmula IV y donde n es de 1 a 8; m es de 1 a 4; R¹ es un grupo formador de éster, por ejemplo, alquilo lineal o ramificado que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6

átomos de carbono, halógeno, u otro grupo activador de carboxi o cualquier reactivo de acoplamiento de péptidos tales como carbonildiimidazol, dicitlohexilcarbodiimida, anhídrido fosfórico; cada R^2 puede seleccionarse independientemente de $-OH$, NR^3R^4 , halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alqueno C_1 , C_2 , C_3 o C_4 ; cada R^5 y cada R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, $-OH$, NR^3R^4 , halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alqueno C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , y cada R^5 y cada R^6 no se requieren que sean iguales; R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, $-OH$, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alqueno C_1 , C_2 , C_3 o C_4 ; y R^7 es un ácido carboxílico o cualquier resto convertible en un grupo carboxi, por ejemplo una amida o nitrilo.

5

10

2. El método según la reivindicación 1, en donde la etapa es hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con MY para proporcionar el compuesto de fórmula V:



(V) donde M es un metal alcalino e Y es un contra-anión básico.

15

3. El método según la reivindicación 1, en donde el metal M es Na.

4. El método según la reivindicación 1, en donde Y es OH.

5. El método según la reivindicación 1, en donde el compuesto (V) es un hidrato.

6. El método según la reivindicación 1, en donde MY es NaOH.

7. El método según la reivindicación 1, en donde NR^3R^4 es NH_2 .

8. El método según la reivindicación 1, en donde R^2 es Cl.

20

9. El método según la reivindicación 1, en donde R^2 se encuentra en la posición 5.

10. El método según la reivindicación 1, en donde m es 1.

11. El método según la reivindicación 1, en donde n es 6.

12. El método según la reivindicación 1, en donde cada R^5 y cada R^6 es hidrógeno.

25

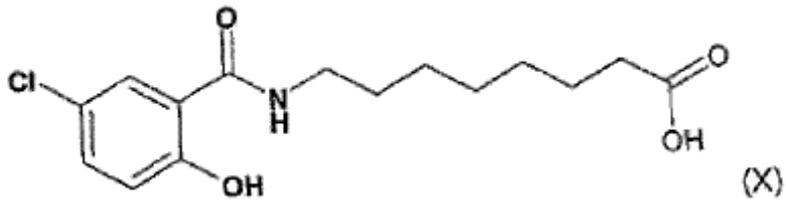
13. El método según la reivindicación 1, en donde R^1 es un grupo activador de carboxi seleccionado de hidroxisuccinamidilo, hidroxisuccinimidilo o pentafluorofenilo.

14. El método según la reivindicación 1, en donde R^1 es un reactivo de acoplamiento de péptidos seleccionado de carbonildiimidazol, dicitlohexilcarbodiimida, anhídrido fosfórico.

15. El método según la reivindicación 1, en donde R^1 es un grupo alquilo seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo y terc-butilo.

30

16. El método según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula IV es el compuesto (X):



17. Un método según la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula V es el compuesto (XI):

