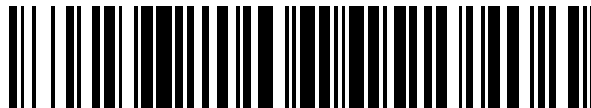


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 770**

51 Int. Cl.:

C07C 51/08 (2006.01)

C07C 51/10 (2006.01)

C07C 57/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2005** **E 05787232 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015** **EP 1789375**

54 Título: **Procedimiento para la producción del ácido [2-(4-fluoro-bencil)-fenil]-acético**

30 Prioridad:

31.08.2004 WO PCT/EP2004/051969

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

08.03.2016

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**GUILLAUME, MICHEL JOSEPH MAURICE
ANDRÉ;
LANG, YOLANDE LYDIA;
ROESSLER, ARMIN;
ULMER, LARS;
LEURS, STEFAN MARCEL HERMAN y
DE SMAELE, DIRK**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 562 770 T3

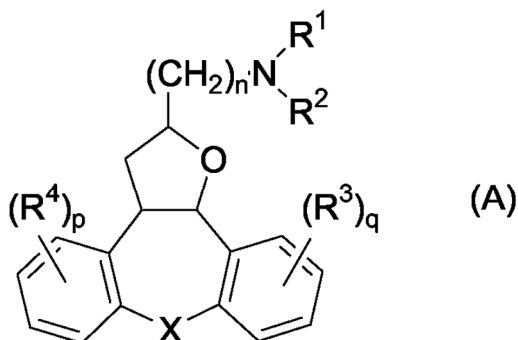
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 del ácido [2-(4-fluoro-bencil)-fenil]-acético

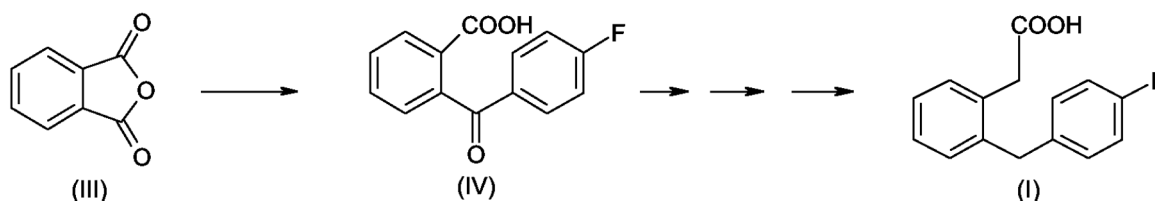
El presente invento a un nuevo procedimiento para la producción del ácido [2-(4-fluoro-bencil)-fenil]-acético, un compuesto que es obtenible a partir del anhídrido de ácido ftálico.

- 5 Este derivado es un compuesto intermedio importante en la síntesis de una serie de compuestos, que se divulgan en el documento de solicitud de patente internacional WO 97/38991, que tiene la fórmula general (A) en donde R^1 y R^2 son *inter alia* hidrogeno y/o metilo, R^3 y R^4 son hidrógeno o halógeno, X es CH_2 , O ó S, n es 1 y p y q son 0, 1 ó 2.



- 10 Se encontró que los compuestos de acuerdo con la Fórmula (A) son útiles para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del sistema nervioso central (CNS), trastornos cardiovasculares y trastornos gastrointestinales. Su síntesis se ha descrito, entre otras referencias, en los documentos WO03/048146 y WO03/048147. En estos últimos documentos (véase el Esquema 1), se ha divulgado que el ácido [2-(4-fluoro-bencil)-fenil]-acético de acuerdo con la Fórmula (I) se puede preparar por adaptación de una secuencia de operaciones que es conocida en la especialidad (por el documento de patente francesa nº 4395M, fechado el 10 de Octubre de 1966; Can. J. Chem., 1971, 49, 746-754), comenzando por una reacción de acilación según Friedel-Crafts usando el fluorobenceno y el anhídrido de ácido ftálico para formar un ceto-ácido de acuerdo con la Fórmula (IV), seguido por una eliminación por reducción del grupo de cetona y una homologación de la función de ácido carboxílico.
- 15

Esquema 1



- 20 El problema que se plantea con este esquema de reacción consiste en que varias etapa de la síntesis padecen de diversas desventajas: se necesitan unos disolventes desfavorables para el medio ambiente, se consigue un bajo rendimiento y se precisa el uso de unos complejos reaccionantes o la formación de unas indeseadas mezclas de sales, tales como por ejemplo el $Et_3NH^+Cl^-$.

- 25 El objetivo del presente invento es proporcionar un procedimiento para la producción del ácido [2-(4-fluoro-bencil)-fenil]-acético, que sea apropiado para realizarse en unos reactores a escala industrial (p.ej. que sea más limpio y más eficiente).

Otro objetivo del presente invento es proporcionar un procedimiento en el que el ácido [2-(4-fluoro-bencil)-fenil]-acético se obtenga como un material cristalino con una pureza > 95 %.

- 30 De manera muy sorprendente, los autores del invento han encontrado que las desventajas de los procedimientos conocidos se pueden superar mediante un procedimiento que comprende las subsiguientes etapas a) hasta e):

a) hacer reaccionar el anhídrido de ácido ftálico con el fluorobenceno en una reacción de Friedel Crafts usando el fluorobenceno propiamente dicho como el disolvente y el cloruro de aluminio como el ácido de Lewis a la temperatura de reflujo, en la que se usa el cloruro de aluminio en una relación molar con respecto al anhídrido de ácido que es >2:1;

b) pasando por reducir el producto obtenido en la etapa a) junto al resto de cetona usando hidrógeno gaseoso, opcionalmente en la presencia de un catalizador de Pd/C, y usando el isopropanol (iPrOH) como el disolvente;

c) reducir el producto que se ha obtenido en la etapa b) con 2,3 equivalentes del dihidro-bis (2-metoxi-etoxi) aluminato de sodio (Red-Al) para formar el correspondiente alcohol;

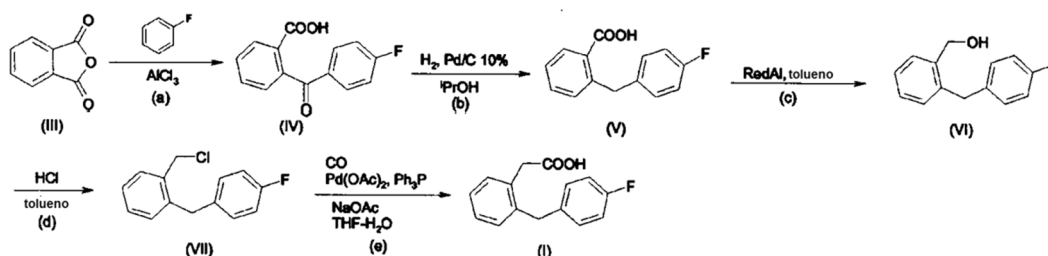
d) clorar el alcohol obtenido en la etapa c) usando un ácido clorhídrico acuoso como el agente de cloración, a 90 °C en un recipiente cerrado, y

e) insertar CO dentro del producto obtenido en la etapa d) por medio de un apropiado sistema catalítico que contiene Pd, haciendo reaccionar con CO en una mezcla de THF (tetrahidrofurano) y agua en la presencia de a) acetato de sodio, K₂CO₃ o Et₃N y b) trifenilfosfina.

Una similar etapa e) de la reacción por sí misma se describe en el documento de solicitud de patente europea EP 1 207 148 A1 (Clariant GmbH, 22 de Mayo de 2002).

El procedimiento de acuerdo con el invento se puede describir esquemáticamente de la siguiente manera (véase el Esquema 2):

Esquema 2



En la etapa a) se usa una reacción de Friedel Crafts usando el clorobenceno propiamente dicho como el disolvente y cloruro de aluminio como el ácido de Lewis para la reacción de Friedel-Crafts. El cloruro de aluminio se usa en una relación molar con respecto al anhídrido de ácido ftálico que es > 2:1. El uso de menos cantidad del cloruro de aluminio conduce a una conversión incompleta. Preferentemente, en la etapa a), la reacción se realiza a la temperatura de reflujo del fluorobenceno, que es de 75-80 °C. Cuando la reacción se realiza a una temperatura más baja, disminuye la velocidad de reacción. Preferentemente, la mezcla de reacción obtenida en la etapa a), que incluye un cierto número de sales de aluminio, es hidrolizada con un ácido clorhídrico acuoso.

En la etapa b), la reacción se realiza usando hidrógeno gaseoso, opcionalmente en la presencia de un catalizador de Pd/C y usando isopropanol (iPrOH) como el disolvente. El uso de metanol (MeOH) en vez de aquél conduce a una velocidad de reacción disminuida. El uso de agua conduce a la formación de impurezas. Preferentemente, en la etapa b), la reacción se realiza a una temperatura situada por encima de 45 °C. Por debajo de 45 °C, la reacción es demasiado lenta.

En la etapa c), se usan 2,3 equivalentes de dihidro-bis (2-metoxi-etoxi) aluminato de sodio ("RedAl"). El uso de menos cantidad del agente reductor podría conducir a una conversión más baja. Preferentemente, en la etapa c), se usa el tolueno como el disolvente. El tolueno es el disolvente en el que se disuelve el dihidro-bis (2-metoxetox) aluminato de sodio ("RedAl") comercial. Debido a la naturaleza reactiva de este agente reductor, no es posible usar unos disolventes práticos. Por lo demás, no es necesario aislar el producto obtenido en la etapa (c) después de un tratamiento, puesto que la solución en tolueno, que comprende el producto, se usa tal como está

En la etapa d) se usa un ácido clorhídrico acuoso como el agente de cloración. En la etapa d), la reacción se realiza a 90 °C. La velocidad de reacción es más baja a una temperatura más baja. En la etapa d), la reacción se realiza en un recipiente cerrado (se genera una acumulación de la presión hasta 151,987 MPa (1,5 atmosferas)). En un recipiente abierto se desprende parcialmente el ácido clorhídrico.

En la etapa e), el producto obtenido a partir de la etapa d) se hace reaccionar con CO en el seno de una mezcla de THF y H₂O, preferiblemente en una relación de 1:1, usando un sistema catalítico que contiene Pd. El agua es necesaria para llevar a cabo la hidrólisis del compuesto complejo con paladio intermedio. Su combinación con THF proporciona la más alta conversión. Como un sistema catalítico para esta etapa de la reacción, se usa preferiblemente el acetato de sodio. Si se omite el acetato de sodio, apenas tiene lugar ninguna reacción. Otros sistemas comprenden el carbonato de potasio o la trietilamina. En la etapa e), la reacción se realiza usando la trifenilfosfina (Ph₃P) como un ligando para el paladio. Se han ensayado otros ligandos, pero los resultados no son mejores. La Ph₃P es el compuesto más corriente y se usa de manera preferente. De manera preferente, en la etapa e) la reacción se realiza a una presión de 0,4 MPa (4 bares). A la presión atmosférica, la reacción es muy lenta. De

manera preferente, en la etapa e) la reacción se realiza a una temperatura de 80 °C. A una temperatura más baja, la reacción es más lenta.

El procedimiento de acuerdo con el invento se explicará ahora usando los siguientes ejemplos.

Parte experimental

5 Todos los materiales se adquirieron de proveedores comerciales y se usaron sin ninguna purificación ulterior. Las reacciones se realizaron bajo una atmósfera de hidrógeno, cuando fuese necesario. En el laboratorio se usaron solamente unos recipientes de vidrio, en la instalación experimental se usan unos recipientes de acero y revestidos con vidrio. Para cada reacción, se recoge una muestra de la mezcla de reacción y se analiza por medio de una HPLC (cromatografía de fase líquida alto rendimiento).

10 Ejemplo

Etapa a) Ácido [2-(4-fluoro-benzoil)-benzoico (Compuesto IV)

1. Una solución del bromuro de p-fluorobenceno- magnesio (solución 1,2 M en THF, 1 eq.) se añade a una solución 0,4 M de anhídrido de ácido ftálico en THF, de manera tal que la temperatura permanece por debajo de 30 °C. Después de 1 hora, la mitad del disolvente se separa por destilación y la mezcla de reacción se agita durante una noche a la temperatura ambiente. El precipitado obtenido se separa por filtración y se recoge en agua (0,3 l/mol). Se añaden el tolueno (1 l/mol) y el HCl_{cp} de manera tal que la temperatura permanezca por debajo de 35 °C. Después de haber agitado durante 1 hora, la capa orgánica se evapora (a 50 °C, en vacío) y el material sólido obtenido se seca a 50 °C bajo vacío. Rendimiento activo: 69 %.

2. Alternativamente, se puede realizar una reacción de Friedel-Crafts. En un matraz inertizado, que contiene anhídrido ftálico, se añade fluorobenceno (1,8 l/mol), seguido por una adición cuidadosa de cloruro de aluminio (2,1 eq.). La mezcla de reacción se calienta hasta 75 °C (se observa un desprendimiento de HCl). Después de 3 horas a 75 °C, se añade agua, (1 l/mol). La capa orgánica se separa y se añade ácido clorhídrico concentrado (0,1 l/mol). El fluorobenceno se separa por destilación y la mezcla se enfría a 10 °C. El precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca a 65-70 °C. Rendimiento activo: 85 %.

25 N.B. El fluorobenceno se puede recuperar lavando con una solución alcalina y desechando la capa acuosa.

Etapa b) Ácido [2-(4-fluoro-bencil)-benzoico (Compuesto V)

En un matraz de hidrogenación se añadieron el ácido 2-(4-fluoro-benzoil)-benzoico, el éter monometílico de propilen glicol (1 l/mol) y el Pd/C al 10 % húmedo (15 g/mol). La hidrogenación se realizó a 50 °C durante 18 horas. Se añadió tiofeno (0,3 kg/mol) y el catalizador se separó por filtración. El material filtrado se calentó a 80 °C y se añadió agua (1,12 l/mol) a esa temperatura. La mezcla se calentó a reflujo, luego se enfrió a 25 °C y se agitó a esa temperatura durante 1 hora. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua (1 l/mol) y se secó a 50 °C durante 18 horas. Rendimiento activo: 83 %.

Etapa c) [2-(4-Fluoro-bencil)-fenil-metanol (Compuesto VI)

En un matraz inertizado, que contiene el ácido 2-(4-fluoro-bencil)-benzoico (1 eq.), se añade tolueno (0,8 l/mol) y el recipiente se enfría a 0-5 °C. Se añade gota a gota el dihidro-bis (2-metoxi-etoxi) aluminato de sodio ("RedAl"). (1 M en tolueno, 2,3 eq.) y la mezcla de reacción se agita a 5 °C durante 16 horas. Se añade gota a gota la acetona (3 eq.) a 5 °C y la mezcla se agita durante 15 minutos. La temperatura se deja subir a 25 °C. Se añade una solución de hidróxido de sodio (5 eq.) y la mezcla se agita enérgicamente durante 20 minutos. La capa orgánica se separa y se lava de nuevo con una solución acuosa de carácter ligeramente ácido. La capa orgánica se filtra sobre Dicalite y se usa ulteriormente en la siguiente etapa.

Etapa d) [2-(4-Fluoro-bencil)-fenil-clorometano (Compuesto VII)

En un recipiente inertizado, que contiene una solución de [2-(4-fluoro-bencil)-fenil-metanol en tolueno, se añade HCl_{cp} (5 eq.), el recipiente se cierra y la mezcla se agita a 90 °C (se desarrolla una presión de 0,154 MPa (1,54 bares)). Después de 6 horas a 90 °C, la mezcla se enfría a 25 °C y el recipiente se abre. Las capas se separan, la capa orgánica se lava con agua y luego con una solución ligeramente alcalina, y se usa ulteriormente en la siguiente etapa.

Etapa e) Ácido [2-(4-fluoro-bencil)-fenil-acético (Compuesto I)

Se dispusieron el [2-(4-fluoro-bencil)-fenil]-clorometano (1 eq.), el THF (1 l/mol), agua (0,7 l/mol), el Pd(OAc)₂ (1,3 % en moles), el dppp (2,6 % en moles) y el acetato de sodio dentro de un reactor inertizado. La mezcla de reacción se dispone bajo una presión de CO de 0,4 MPa (4 bares) y se deja agitar a 80 °C durante 20 horas. La capa orgánica se separa y se evapora bajo presión. Se añade el tolueno (0,75 l/mol) al residuo y el ácido carboxílico se extrae con una solución 2 N de hidróxido de sodio (0,75 l/mol). Las partículas de paladio de color negro se retiran por filtración sobre Celite. La capa acuosa se dispone dentro de un matraz y se añade ácido acético (0,9 l/mol). La mezcla se calienta a 80 °C y luego se deja enfriar espontáneamente. La cristalización comienza a alrededor de 50 °C. Los cristales se separan por filtración a la temperatura ambiente, se lavan con agua y se secan para formar el ácido

ES 2 562 770 T3

[2-(4-fluoro-bencil)-fenil]-acético (91 %) de color negro. El tratamiento con carbón orgánico de 5 g del ácido [2-(4-fluoro-bencil)-fenil]-acético de color negro en 25 ml de una mezcla de ácido acético y agua (7/3) permite el aislamiento de unos cristales puros de color blanco del ácido [2-(4-fluoro-bencil)-fenil]-acético. Esta etapa se puede realizar antes de la primera adición de ácido acético.

- 5 Cada una de las etapas ha sido optimizada en el laboratorio y luego aumentada a escala satisfactoriamente en la instalación experimental.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción del ácido [2-(4-fluoro-bencil)-fenil]-acético, que comprende las subsiguientes etapas a) hasta e):
- 5 a) hacer reaccionar el anhídrido de ácido ftálico con el fluorobenceno en una reacción de Friedel Crafts usando el fluorobenceno propiamente dicho como el disolvente y el cloruro de aluminio como el ácido de Lewis a la temperatura de reflujo, en la que se usa el cloruro de aluminio en una relación molar con respecto al anhídrido de ácido que es >2:1;
 - 10 b) pasando por reducir el producto obtenido en la etapa a) junto al resto de cetona usando hidrógeno gaseoso, opcionalmente en la presencia de un catalizador de Pd/C, y usando el isopropanol (iPrOH) como el disolvente;
 - c) reducir el producto que se ha obtenido en la etapa b) con 2,3 equivalentes del dihidro-bis (2-metoxi-etoxi) aluminato de sodio (Red-Al) para formar el correspondiente alcohol;
 - d) clorar el alcohol obtenido en la etapa c) usando un ácido clorhídrico acuoso como el agente de cloración, a 90 °C en un recipiente cerrado, y
 - 15 e) insertar CO dentro del producto obtenido en la etapa d) por medio de un apropiado sistema catalítico que contiene Pd, haciendo reaccionar con CO en una mezcla de THF y H₂O en la presencia de a) acetato de sodio, K₂CO₃ o Et₃N y b) trifenilfosfina.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa e) se introduce CO en el producto obtenido en la etapa d) por medio de un apropiado sistema catalítico que contiene Pd haciendo reaccionar con CO
- 20 en una mezcla de THF y H₂O en la presencia de acetato de sodio y trifenilfosfina.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa e) la mezcla de THF y H₂O está presente en una relación de 1:1.