

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 401**

51 Int. Cl.:

C07C 329/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2013** **E 16201330 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018** **EP 3153502**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de una sal mineral del ácido píválico como producto intermedio**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2019

73 Titular/es:

**H4 PHARMA (100.0%)
Z.A.C. La Croix Bonnet, 21 rue Jacques Tati
78390 Bois D'Arcy, FR**

72 Inventor/es:

**BOULEY, ETIENNE;
LIGONES, PIERRE;
GOUMAIN, SOPHIE y
BIRONNEAU, SONIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 716 401 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 síntesis de una sal mineral del ácido piválico como producto intermedio

La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de una sal mineral del ácido tiopiválico. La presente invención encontrará aplicación en el campo farmacéutico para la síntesis del principio activo tixocortol pivalato. En particular en la industria de los fármacos genéricos.

O. Niyomura, y col. (Inorg. Chem., 1999, 38, 507-518) divulgan la preparación de sal de cesio del ácido tiopiválico por reacción entre el ácido tiopiválico y el fluoruro de cesio en éter como disolvente.

El tixocortol pivalato se sintetiza a partir del ácido tiopiválico. Sin embargo, el ácido tiopiválico presenta un muy fuerte olor a azufre que hace complejo su uso ya que necesita un entorno adaptado. Su empleo en síntesis orgánica es muy limitado en la medida en la que es necesario disponer de un lugar adecuado para su manipulación. Estas condiciones no se pueden aplicar fácilmente máxime para los fármacos genéricos que deben limitar los costes de producción.

Existe por tanto la necesidad de encontrar una solución para sintetizar el tixocortol pivalato en las condiciones correctas sin necesidad de tener que disponer de un lugar adaptado.

La presente divulgación propone una sal mineral del ácido tiopiválico seleccionada entre el cesio, el potasio y el litio como producto intermedio para la síntesis de tixocortol pivalato. Las sales de cesio, de potasio y de litio del ácido tiopiválico apenas huelen y por tanto se pueden transportar y usar de una manera sencilla.

De acuerdo con variantes preferentes pero no limitantes que pueden ser alternativas o acumulativas, la invención es tal que:

- la sal mineral es una sal de cesio,
- la sal de cesio del ácido tiopiválico comprende menos de un 1 % de pivalato de cesio.

Un objeto de la invención es un procedimiento de síntesis de una sal mineral del ácido tiopiválico caracterizado porque comprende una etapa de reacción en un disolvente orgánico, como se define en las reivindicaciones, entre el ácido tiopiválico y una sal mineral seleccionada entre el carbonato de cesio y una sal de litio.

El procedimiento de síntesis, de acuerdo con la invención, de la sal de cesio o de litio del ácido tiopiválico, presenta también la ventaja de generar muy pocos subproductos tales como el pivalato de cesio o de litio. Particularmente, la presencia de menos de un 1 % de estos subproductos evita la formación de impurezas de tipo éster de pivalato. Preferentemente, el procedimiento de síntesis no implica alcohol. Por esto se entiende que no hay adición ni formación de alcohol, ni restos de alcohol al final del procedimiento, lo que evita el riesgo de formación concretamente de metilsulfonatos de alquilo de cadena corta conocidos por ser productos genotóxicos. El procedimiento de acuerdo con la invención y las sales producidas son particularmente interesantes para la síntesis de productos de aplicación farmacéutica.

De acuerdo con la invención, el procedimiento de síntesis de una mineral del ácido tiopiválico es tal que:

- la sal orgánica se selecciona entre el metil-tetrahidrofurano, el tolueno, el tetrahidrofurano, los acetatos de etilo y de isopropilo.
- la sal mineral es el carbonato de cesio o una sal de litio,
- la sal de cesio del ácido tiopiválico puede comprender menos de un 1 % de pivalato de cesio,
- la reacción tiene lugar a una temperatura comprendida entre 20 °C y 60 °C,

Otro objeto de la divulgación es un producto intermedio destinado a la producción de tixocortol pivalato, que se puede obtener mediante el procedimiento descrito anteriormente.

Otro objeto de la divulgación se refiere al uso del producto intermedio descrito anteriormente para la producción de tixocortol pivalato.

Otro objeto de la divulgación se refiere a un procedimiento de síntesis de tixocortol pivalato a partir de una sal mineral del ácido tiopiválico, seleccionándose la sal mineral entre el cesio, el potasio y el litio.

Preferentemente, el tixocortol pivalato obtenido contiene trazas de cesio, ventajosamente entre 2 y 6 ppm que permiten marcar el procedimiento. Además, la sal de cesio es preferente para facilitar su recuperación en una fase acuosa.

De acuerdo con variantes preferentes pero no limitantes que pueden ser alternativas o acumulativas, el procedimiento es tal que:

- comprende una etapa de reacción entre una sal mineral del ácido tiopiválico y del mesilato de hidrocortisona en un disolvente orgánico,
- comprende después una etapa de precipitación y de filtración para obtener el tixocortol pivalato,
- el disolvente orgánico se selecciona entre el metil-tetrahidrofurano o el tetrahidrofurano a temperatura ambiente,
- la sal mineral es una sal de cesio.

Otros fines y ventajas aparecerán a lo largo de la descripción que sigue de la invención.

Las sales minerales del ácido tiopiválico son particularmente interesantes ya que se pueden producir fácilmente, aislar y transportar para permitir su uso posterior en síntesis orgánicas. Las sales de cesio, potasio o litio son preferentes, particularmente por su estabilidad. Más particularmente, la sal de cesio y la sal de potasio presentan una reactividad eficaz sobre derivados halogenados o mesilatos o tosilatos. La sal de litio presenta solubilidades ventajosas en determinados disolventes.

Estas sales de tiopivalato se preparan mediante un procedimiento de síntesis de acuerdo con la invención. Dicho procedimiento comprende una etapa de reacción entre el ácido tiopiválico y el carbonato de cesio o una sal de litio. La reacción se efectúa en un disolvente orgánico. Este procedimiento se puede industrializar fácilmente.

La relación molar entre el ácido tiopiválico y la sal de cesio o de litio es ventajosamente de 1:1.

Preferentemente, el ácido tiopiválico usado es un ácido de calidad comercial convencional, es decir, preferentemente de al menos un 97 %, más precisamente de al menos un 99 %.

La sal de cesio es preferentemente un carbonato de cesio. Esta sal está fácilmente disponible. Preferentemente, el carbonato de cesio presenta una calidad comercial convencional, es decir, de al menos un 97 %, más precisamente de al menos un 99 %.

La reacción entre la sal mineral y el ácido tiopiválico se lleva a cabo ventajosamente con agitación. La etapa de reacción tiene una duración comprendida entre 12 horas y 36 horas. Es decir que, preferentemente, la agitación se mantiene durante este periodo.

La etapa de reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida preferentemente entre 20 °C y 60 °C, más preferentemente entre 20 °C y 25 °C.

El disolvente orgánico no está hidroxilado. Ventajosamente, dicho disolvente no es miscible en agua. Tal disolvente presenta la ventaja de limitar la formación de subproductos, particularmente el ácido piválico. Ventajosamente, puesto que el procedimiento de síntesis no implica la intervención de alcohol, el ácido piválico está en una cantidad muy baja, preferentemente inferior a un 1 %. Un disolvente hidroxilado permite una solubilización del agua que induce a la formación de ácido piválico: este es concretamente el caso con el THF. Por otro lado, en el caso de la reacción con un éster de alquil o arilsulfónico, se produce la formación de un éster sulfónico tal como el mesilato o el tosilato o el besilato de metilo, de etilo o de propilo, que tienen un gran potencial genotóxico. El disolvente se selecciona entre el metil-tetrahidrofurano, el tolueno, el tetrahidrofurano, los acetatos de etilo y de isopropilo.

El tixocortol pivalato obtenido presenta una pureza mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) superior o igual al 98 %.

El tixocortol pivalato se presenta tras el secado en forma de un polvo de un color notablemente blanco.

A continuación se ilustra la presente invención con más detalle y más específicamente con la ayuda de ejemplos sin limitar, sin embargo, el ámbito de la misma.

Ejemplo 1: preparación del tiopivalato de cesio en MTBE (no de acuerdo con la invención)

Se añade el ácido tiopiválico (5 g - 42,3 mmol) a una suspensión de carbonato de cesio (6,9 g - 21,2 mmol) en MTBE (60 ml). La solución obtenida se agita durante 30 horas a 20-25 °C y después la suspensión espesa se filtra y el sólido obtenido se lava con MTBE (4 x 20 ml), seguidamente se seca al vacío para dar 9,8 g de un sólido blanco (rendimiento del 84 %) que contiene menos de un 1 % de pivalato de cesio mediante análisis de RMN aunque con la presencia de un poco de carbonato de cesio.

Ejemplo 2: preparación del tiopivalato de cesio en MTBE a 40 °C (no de acuerdo con la invención)

La reacción se efectúa como en el ejemplo 1 aunque usando 40 g de ácido tiopiválico para 55,4 g de carbonato de cesio y 480 ml de MTBE. La reacción finaliza tras 23 horas de agitación a 40 °C y 1 noche a 20-25 °C. Después de la filtración del sólido, el lavado con MTBE y el secado al vacío, se obtienen 80,6 g de un sólido blanco (rendimiento del 95 %) que no contiene pivalato de cesio mediante análisis de RMN aunque con la presencia de un poco de carbonato de cesio.

Ejemplo 3: preparación del tiopivalato de cesio en THF

5 Se añade el ácido tiopiválico (5 g - 42,3 mmol) a una suspensión de carbonato de cesio (6,9 g - 21,2 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (60 ml). La mezcla de reacción se homogeneiza rápidamente y se mantiene en agitación 1 noche a 20-25 °C y después se concentra al vacío. El residuo amarillo se recoge en MTBE (60 ml) y se deja en agitación durante la noche a 20-25 °C. La suspensión se filtra y el sólido blanco obtenido se seca al vacío para dar 10,1 g de un sólido blanco (rendimiento: 95 %) que contiene aproximadamente un 3 % de pivalato de cesio mediante RMN.

Ejemplo 4: preparación del tiopivalato de cesio en metil-THF

10 Se añade el ácido tiopiválico (5 g - 42,3 mmol) a una suspensión de carbonato de cesio (6,9 g - 21,2 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (Me-THF) (60 ml). La suspensión obtenida se agita a continuación durante 2 horas 30 minutos a 20-25 °C. El precipitado se filtra después y se lava con MTBE (2 x 40 ml) y se seca al vacío para dar una primera fracción de 6,95 g de un sólido blanco (rendimiento del 66 %) que no contiene pivalato de cesio mediante análisis de RMN. Las aguas madre se recuperan y se filtran de nuevo para proporcionar 1,43 g de un sólido blanco (rendimiento del 13 %) que contiene aproximadamente un 0,7 % de pivalato de cesio mediante análisis de RMN.

Ejemplo 5: preparación del tiopivalato de cesio en metil-THF

15 Se añade el ácido tiopiválico (5 g - 42,3 mmol) a una suspensión de carbonato de cesio (6,9 g - 21,2 mmol) en metil-THF (35 ml). La suspensión se agita durante 7 horas a 20-25 °C y se colorea de amarillo. Tras enfriar a 5 °C, el precipitado se filtra, se lava con MTBE (4 x 50 ml) y se seca al vacío para dar 6,77 g de un sólido blanco (rendimiento del 64 %) que no contiene pivalato de cesio mediante análisis de RMN.

Ejemplo 6: preparación del tiopivalato de cesio en la mezcla de metil-THF y MTBE (no de acuerdo con la invención)

20 Se añade el ácido tiopiválico (5 g - 42,3 mmol) a una suspensión de carbonato de cesio (6,9 g - 21,2 mmol) en la mezcla de metil-THF (30 ml) y MTBE (30 ml). La suspensión se agita durante 53 horas a 20-25 °C. El precipitado obtenido se filtra, se lava con MTBE (3 x 10 ml) y se seca al vacío para dar 8,4 g de un sólido blanco (rendimiento del 79 %) que no contiene pivalato de cesio mediante análisis de RMN y mediante valoración el 98,9 %.

Ejemplo 7: preparación del tiopivalato de cesio en metil-THF

30 Se añade el ácido tiopiválico (153,1 g - 1,27 mol) a una suspensión de carbonato de cesio (206,9 g - 0,635 mol) en metil-THF (1785 ml). La suspensión se agita durante 24 horas a 20-25 °C, después el precipitado se filtra, se lava con MTBE (400 ml) y después se seca al vacío para dar 235,1 g de un sólido blanco (rendimiento del 74 %) que no contiene pivalato de cesio mediante análisis de RMN. El filtrado se concentra hasta 1 volumen (aproximadamente 150 ml), después se añade MTBE (153 ml) y la suspensión se agita durante 1 hora a 20-25 °C, después el precipitado se filtra, se lava con MTBE (1 x 150 ml) y se seca al vacío para dar 69,6 g de un sólido blanco crudo (rendimiento del 22 %) que no contiene pivalato de cesio mediante análisis de RMN. El rendimiento global es, por tanto, del 96 %.

Ejemplo 8: preparación del tiopivalato de cesio en metanol (no de acuerdo con la invención)

40 Se añade el ácido tiopiválico (5 g - 42,3 mmol) a una suspensión de carbonato de cesio (6,9 g - 21,2 mmol) en metanol (60 ml). La mezcla de reacción se agita durante 1 noche a 20-25 °C y después se concentra al vacío. El residuo amarillo se recoge en MTBE (30 ml) y la suspensión se mantiene en agitación durante la noche. La suspensión obtenida se filtra a continuación y se lava con MTBE (2 x 10 ml) y se seca al vacío para dar 10,3 g de un sólido blanco (rendimiento del 97 %) que contiene aproximadamente un 0,5 % del pivalato de cesio mediante análisis de RMN.

Ejemplo 9: Preparación del tiopivalato de cesio en acetato de etilo

45 El procedimiento es el mismo que el descrito para el ejemplo 5 aunque sustituyendo el metil-THF por acetato de etilo. La reacción se completa tras 2 horas de agitación a 20-25 °C. El precipitado obtenido se filtra y se lava con MTBE (3 x 10 ml) y después se seca al vacío para dar 4,5 g de un sólido blanco (rendimiento del 42 %) que no contiene pivalato de cesio. El filtrado se concentra hasta 1 volumen y después se añade MTBE (10 ml). La suspensión se agita durante 2 horas a 20-25 °C y el precipitado se filtra, se lava con MTBE (1 x 10 ml) y se seca al vacío para dar 2,7 g (rendimiento del 26 %) que contiene casi un 1 % de pivalato mediante análisis de RMN. En total el rendimiento es, por tanto, del 68 %.

Ejemplo 10: preparación del tiopivalato de cesio en acetato de isopropilo

50 Se añade el ácido tiopiválico (5 g - 42,3 mmol) a una suspensión de carbonato de cesio (6,8 g - 20,8 mmol) en acetato de isopropilo (35 ml). La suspensión se agita durante 8 horas 30 a 20-25 °C, después el precipitado se filtra, se lava con MTBE (1 x 10 ml) y se seca al vacío para dar 5,8 g de un sólido blanco (rendimiento del 56 %) que no contiene pivalato de cesio mediante análisis de RMN. El filtrado se concentra hasta 1 volumen, después se añade

MTBE (5 ml) y la suspensión se agita durante 1 hora a 20-25 °C, después se filtra, y el precipitado se lava con MTBE (1 x 10 ml) y se seca al vacío para dar 3,5 g de un sólido blanco (rendimiento del 33 %) que no contiene pivalato de cesio mediante análisis de RMN. En total el rendimiento es, por tanto, del 89 %.

Ejemplo 11: preparación del tiopivalato de cesio en metil-THF:

5 Se añade el ácido tiopiválico (751,7 g - 6,37 mol) en 30 min a una suspensión de carbonato de cesio (920 g - 3,19 mol) en metil-THF (10 l). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas y media a 20-25 °C y después se añade un exceso de carbonato de cesio (124 g - 0,37 mol) en 3 porciones con un intervalo de 1 hora. La suspensión se agita vigorosamente durante 18 horas a aproximadamente 20-25 °C, seguidamente la suspensión se filtra y el sólido se lava con metil-THF (0,5 l) y después con MTBE (2,0 l). Tras el secado al vacío a 50 °C durante 12 horas, este sólido proporciona una 1ª corriente de 1,19 kg del producto esperado (rendimiento de aproximadamente el 77 %). Tras la concentración de la fase orgánica hasta un volumen residual de aproximadamente 1 l, se añade MTBE (2 l) a la suspensión obtenida y después de 2 horas de agitación a 20-25 °C, la suspensión se filtra y el sólido se lava con MTBE (0,3 l), y el sólido obtenido se seca al vacío a 50 °C para dar una 2ª corriente de 0,35 kg. Se reúnen las dos corrientes para dar un total de 1,53 kg (rendimiento global del 96 %) de un producto puro en RMN, mediante valoración el 100,8 %, y que presenta un contenido de cesio residual de 6 ppm.

Ejemplo 12: reacción del tiopivalato de cesio con mesilato de hidrocortisona (no de acuerdo con la invención)

20 En un reactor se cargan el tiopivalato de cesio (620 g - 2,48 mol) y el tetrahidrofurano (1460 ml) y la suspensión se agita a 20-25 °C durante 15 min, y después se añade una solución de mesilato de hidrocortisona (995 g - 2,26 mol) en tetrahidrofurano (4600 ml) a la suspensión durante 1 hora aproximadamente, dejándola en reposo a aproximadamente 20 °C.

25 Tras una agitación de 16 horas a esta temperatura, la suspensión se trata con agua (820 ml) y el medio de reacción se vuelve transparente. Los posibles compuestos insolubles se filtran y después la solución se diluye lentamente con agua (11500 ml) durante 30 min con agitación y a una temperatura de aproximadamente 10 °C. El producto precipita y, después de una agitación de aproximadamente 2 horas, la suspensión se filtra y el precipitado se lava profusamente con agua (10 x 820 ml). Tras el secado en estufa ventilada a 50 °C durante una noche, se obtienen 980 g del producto esperado en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 93 % y una pureza HPLC del 98,5 %.

30 **Ejemplo 13: reacción del tiopivalato de potasio con mesilato de hidrocortisona (no de acuerdo con la invención)**

35 En un reactor se cargan el tiopivalato de potasio (0,9 g - 5,76 mmol) y el tetrahidrofurano (40 ml) y la suspensión se agita durante 15 min a 25 °C, y después se añade una solución de mesilato de hidrocortisona (2,5 g - 5,34 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) durante 10 min, dejándola en reposo a 20-25 °C. La suspensión obtenida se agita durante 30 min a 20-25 °C. Se trata el medio de reacción con agua (22 ml) manteniendo la temperatura hacia 10 °C. El medio de reacción pasa por una fase transparente y después precipita. Tras una agitación de 1 h a 10 °C, la suspensión se filtra y el sólido obtenido se lava con agua (10 x 10 ml) y se seca para dar 2 g de tixocortol tiopivalato con un rendimiento del 81 % y una pureza HPLC del 99,3 %.

40 La sal tiopivalato de potasio se preparó directamente haciendo reaccionar el ácido tiopiválico (5 g - 43 mmol) con una solución de potasa (2,4 g - 42,3 mmol) en etanol absoluto (32 ml) a 20-25 °C durante 16 h. Tras la evaporación del disolvente se añade MTBE (30 ml) y la suspensión se agita durante 15 h a 20-25 °C y después se filtra para dar 5,5 g de tiopivalato de potasio (rendimiento del 84 %) en forma de un sólido blanco que presenta una pureza del 97 % en RMN.

Ejemplo 14: reacción del tiopivalato de litio con mesilato de hidrocortisona (no de acuerdo con la invención)

45 De acuerdo con el procedimiento anterior usando tiopivalato de litio (en lugar de tiopivalato de potasio) y operando en las mismas condiciones, se obtiene el tixocortol tiopivalato con un rendimiento del 80 % y una pureza HPLC del 99 %.

La sal tiopivalato de litio se obtiene de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 sustituyendo el carbonato de cesio por carbonato de litio (1,56 g - 21,2 mmol) y usando MTBE como disolvente. El tiopivalato de litio se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 80 % y una pureza RMN del 98 %.

50

REIVINDICACIONES

- 5
1. Procedimiento de síntesis de una sal mineral del ácido tiopiválico, **caracterizado porque** comprende una etapa de reacción en un disolvente orgánico entre el ácido tiopiválico y una sal mineral seleccionada entre carbonato de cesio y una sal de litio, seleccionándose el disolvente orgánico entre metil-tetrahidrofurano, tolueno, tetrahidrofurano, acetatos de etilo y de isopropilo.
 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que la sal de cesio del ácido tiopiválico comprende menos de un 1 % de pivalato de cesio.
 3. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se produce a una temperatura comprendida entre 20 °C y 60 °C.