

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 698**

51 Int. Cl.:

C07D 211/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2015 PCT/IB2015/058145**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16071792**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2015 E 15804951 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3215489**

54 Título: **Procedimiento para la preparación del éster etílico del ácido 1-(2-halogen-etil)-4-piperidina-carboxílico**

30 Prioridad:

03.11.2014 IT MI20141875

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

01.04.2020

73 Titular/es:

**OLON S.P.A. (100.0%)
Strada Rivoltana km. 6/7
20090 Rodano, IT**

72 Inventor/es:

**BERTOLINI, GIORGIO;
COLLI, CORRADO;
BIANCHI, ALDO;
COLOMBO, FEDERICA;
MAIORANA, STEFANO y
NISIC, FILIPPO**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 751 698 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).

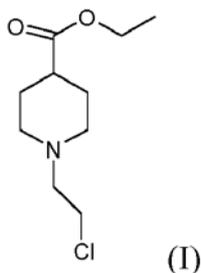
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación del éster etílico del ácido 1-(2-halogen-etil)-4-piperidina-carboxílico

Campo técnico

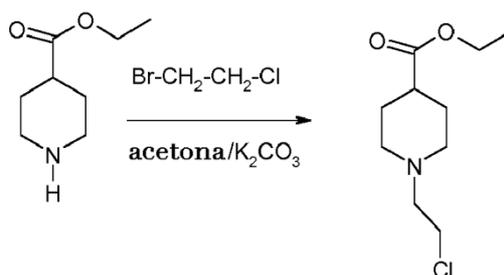
5 El umeclidinio, en particular, el bromuro de umeclidinio, es un compuesto usado en la terapia de individuos que padecen una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Un compuesto intermedio clave en su síntesis es el éster etílico del ácido 1-(2-cloroetil)-4-piperidina-carboxílico, de fórmula (I)



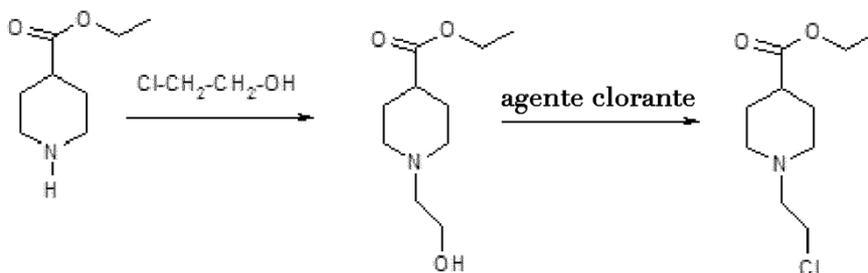
de la cual se describen algunas síntesis en la bibliografía.

10 En particular, el documento WO2005/104745 describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar 1-bromo-2-cloroetano e isonipecotato etílico como sigue:



15 Sin embargo, tal reacción proporciona un rendimiento muy bajo (aproximadamente del 38%), debido a la reacción simultánea de dimerización que da lugar al compuesto 1,1'-(etano-1,2-diil)bis(piperidina-4-carboxilato). Además, el compuesto obtenido por este procedimiento es significativamente impuro y debe ser necesariamente purificado mediante cromatografía, un procedimiento de purificación que no es particularmente adecuado para una síntesis industrial.

Para superar el problema de la dimerización y de los bajos rendimientos resultantes, el documento WO2014/027045 describe un procedimiento de dos etapas para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en particular, mediante las siguientes reacciones:



20 Está claro que tal síntesis, aunque dé lugar a mayores rendimientos con respecto a las descritas en el documento WO2005/104745, requiere dos etapas de reacción y la separación del compuesto intermedio hidroxilado mediante destilación de los disolventes de reacción, antes de la reacción con el agente clorante.

El documento US2006/223792 divulga aminaciones reductoras en diversas aminas, incluyendo isonipecotato etílico, con diversos benzaldehídos. Sin embargo, tales reacciones no implican la presencia de agua y los benzaldehídos usados no contienen grupos reactivos adicionales que pudieran competir con la reacción de aminación reductora.

J. Org. Chem. 61(11), 1996-05-01, divulga aminaciones reductoras en diversas aminas diferentes del isonipecotato, con aldehídos que no contienen grupos reactivos y documenta que el uso de soluciones acuosas de aldehídos no es adecuado para la producción industrial a gran escala.

5 El documento WO2005/087764 divulga la alquilación de una amina diferente usando dicloroetano (véase la Preparación 1) y afirma que se obtienen rendimientos deficientes mediante el uso de esta reacción.

Breve descripción de los dibujos

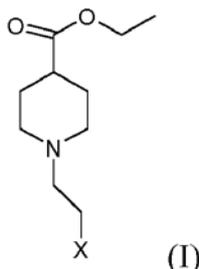
La Figura 1 muestra el espectro de 1H-RMN del compuesto del ejemplo 1.

Objetos de la invención

10 Un objeto de la invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de un derivado de éster etílico del ácido 1-(2-etil)-4-piperidina-carboxílico, en particular de éster etílico del ácido 1-(2-cloroetil)-4-piperidina-carboxílico, que es rápido, proporciona buenos rendimientos y una pureza excelente y es conveniente para la aplicación industrial.

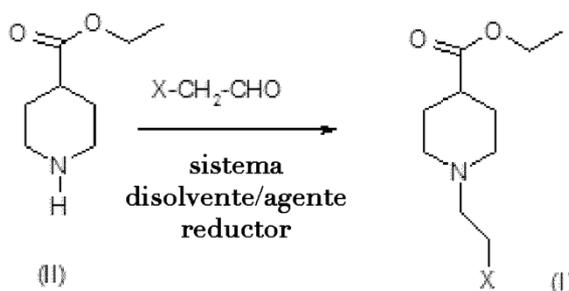
Descripción de la invención

15 Según uno de sus aspectos, la invención está dirigida a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I),



20 en el que X es un seleccionado de un grupo saliente de cloro y bromo, que comprende llevar a cabo una aminación reductora de isonipecotato etílico con un X-acetaldehído, siendo X según se ha definido anteriormente, en presencia de agua, en un sistema disolvente que consiste en metanol y comprende, opcionalmente, un ácido débil, en la presencia, o con la adición subsiguiente, de un agente reductor que es cianoborohidruro de sodio, según el esquema (I) a continuación:

Esquema (I)



25 Según una realización preferente, se lleva a cabo la reacción de aminación reductora de la invención bajo catálisis ácida y, en este caso, el sistema disolvente también comprende un ácido, ventajosamente un ácido débil, tal como, por ejemplo, un ácido carboxílico. Ácidos adecuados incluyen ácido acético y ácido fórmico, siendo preferible el ácido acético. Según una realización de mayor preferencia, el sistema disolvente es una mezcla que comprende metanol y ácido acético, ventajosamente con una relación de metanol/ácido acético de al menos 8-10/1 (v/v) o mayor, por ejemplo 12-15/1 o incluso mayor. Preferentemente, la relación molar de isonipecotato etílico/X-acetaldehído es al menos equimolar, preferentemente se usa X-acetaldehído en exceso, por ejemplo, la relación es de aproximadamente 1/1-2, por ejemplo, 1/1 o 1/1,5.

30 Según una realización preferente, el X-acetaldehído es cloroacetaldehído y es usado en una solución acuosa, por ejemplo, en una solución 50% (p/p). La posibilidad de usar una solución acuosa de X-acetaldehído es sorprendente, dado que las reacciones de aminación reductora suelen llevarse a cabo en condiciones anhidras estrictas. En este caso, sin embargo, se ha observado que el procedimiento de la invención tiene como resultado buenos rendimientos también en presencia de agua, siempre y cuando se añada el agente reductor a la mezcla de reacción desde el

principio. El compuesto es obtenido directamente en una forma extremadamente pura y tal resultado es inesperado y sorprendente. Se conoce que el uso de cloroacetaldehído para la reacción de aminación reductora no es esperado para el experto en la técnica, dado que tal reactivo puede comportarse químicamente bien como un aldehído o bien como un cloruro. Si se comportase como un cloruro, sería un agente de alquilación, en particular, para las aminas.

5 Además, dado que se lleva a cabo la reacción con la presencia de agua (lo cual suele inhibir la formación de la base de Schiff), se espera que la función de alquilación sería dominante. Por otra parte, y de forma inesperada, la reacción da lugar a una única producción de elevada pureza, mostrando que la reactividad desfavorable del entorno de la reacción es, por lo contrario, favorecida de manera inesperada. En otras palabras, el resultado de la reacción es opuesta a las expectativas del experto en la técnica y da lugar al compuesto deseado con rendimiento y pureza

10 significativos. Como alternativa al X-acetaldehído, también es posible usar formas hidratadas, acetales o hemiacetales del mismo.

Las cantidades del agente reductor dependen del agente empleado y el experto en la técnica es ciertamente capaz de calcularlas. Como un ejemplo, es posible usar cantidades casi equimolares de cianoborohidruro de sodio con respecto al compuesto de partida o incluso cantidades menores. Las cantidades molares de isonipecotato etílico/ X-acetaldehído/cianoborohidruro de sodio pueden ser, por ejemplo, 1/1-1,5/0,3-1,5, ventajosamente aproximadamente

15 1/1-1,5/0,5-1, más preferentemente 1/1-1,5/1.

Se ha observado que, añadiendo una sal de halógeno a la mezcla de reacción, por ejemplo, cloruro de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, cloruro de litio o compuestos similares, cuando se usa el cloroacetaldehído, es posible obtener el compuesto deseado con mayores rendimientos y menores impurezas. La

20 cantidad de dicha sal no es crítica, como ejemplo, se puede añadir con una cantidad del 10-50% (p/p) o incluso hasta cantidades equimolares con respecto al isonipecotato de partida.

Cuando se produce el procedimiento de la invención en presencia de agua, por ejemplo, pero no exclusivamente, cuando se trabaja con X-acetaldehído acuoso, la presencia de algunos agentes reductores (tal como NaCNBH_3 y otros enumerados anteriormente), contribuye a la finalización de la reacción y aumenta la pureza del producto

25 obtenido.

Sin embargo, trabajando en un entorno escaso en agua, es posible formar la imina y después reducirla mediante cualquier reacción conocida en la técnica para este tipo de reacción.

Por lo tanto, la expresión “en presencia, o con la adición posterior, de un agente reductor” quiere decir que, cuando se trabaja en un entorno acuoso, es preferible añadir el agente reductor desde el inicio de la reacción de aminación

30 para favorecer su finalización.

El procedimiento del esquema (I) puede producirse a temperatura ambiental y es completado en pocas horas (habitualmente, se completa la reacción en menos de 4 horas). Es posible enfriar la mezcla de reacción, por ejemplo, en un baño de hielo, cuando se añade el agente reductor para evitar un aumento excesivo de la temperatura interna. El experto en la técnica puede controlar el desarrollo según las técnicas conocidas, por

35 ejemplo, mediante UPLC (cromatografía líquida de alta eficacia).

Al final de la reacción los disolventes son evaporados y, habitualmente, se obtiene un compuesto de fórmula (I) ya con una pureza elevada y puede ser usado directamente sin la necesidad de un procesamiento adicional, contrario a lo que se describe en la técnica anterior. Sin embargo, si se desea y necesita, el compuesto puede ser purificado según las técnicas convencionales, por ejemplo, mediante una filtración sencilla sobre sílice o mediante precipitación

40 como sal, por ejemplo, como clorhidrato. Se proporcionan ejemplos del procedimiento de la invención en la “Sección experimental” a continuación con un fin meramente ilustrativo y no limitante.

Será evidente que el procedimiento de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) con excelentes rendimientos y elevada pureza y por medio de una reacción simple de aminación reductora sin la necesidad de etapas intermedias de aislamiento y/o de purificación y, por lo tanto, representa una mejora significativa en la técnica

45 industrial y una alternativa valiosa a los procedimientos de la técnica anterior.

Sección experimental

Ejemplo 1

Un matraz de cuello único es cargado con isonipecotato etílico (369,6 mg; 2,3 mmoles), se añaden 6,7 ml de una mezcla de metanol/ácido acético (10/1) y se añade gota a gota la solución acuosa de cloroacetaldehído al 50 %

50 (180,5 mg; 2,3 mmoles). La solución es enfriada a 0°C en un baño de hielo y se añade en porciones NaCNBH_3 (144,5 mg; 2,3 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se comprueba el desarrollo de la reacción mediante UPLC. El disolvente es evaporado a 40°C a presión reducida, se hace básica la fase acuosa con K_2CO_3 , extraído con AcOEt y secado en Na_2SO_4 . El disolvente es evaporado a 40°C a presión reducida y se obtienen, así, 456,7 mg de compuesto de fórmula (I), en el que X es cloro (90% de rendimiento).

55 Análisis de $^1\text{H-RMN}$

El producto obtenido en el ejemplo 1 ha sido analizado mediante $^1\text{H-RMN}$ en DMSO. El espectro, documentado en la Figura 1, solamente presenta señales relacionadas con la estructura del compuesto deseado, mostrando, así, que el compuesto es puro ($^1\text{H-RMN}$, 400 MHz).

Ejemplo 2 (no según la invención)

- 5 Un matraz de cuello único es cargado con isonipecotato etílico (443 mg; 2,8 mmoles), se añaden 8 ml de una mezcla de acetonitrilo/ácido acético (10/1) y se añade gota a gota la solución acuosa de cloroacetaldehído al 50% de (219,8 mg; 2,8 mmoles). La solución es enfriada a 0°C en un baño de hielo y se añade en porciones NaBH(OAc)_3 (2,4 mg; 11,3 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se comprueba el desarrollo de la reacción mediante UPLC. El disolvente es evaporado a 40°C a presión reducida, se hace básica la fase acuosa con K_2CO_3 , extraído con AcOEt y secado en Na_2SO_4 . El disolvente es evaporado a 40°C a presión reducida y se obtiene, así, el compuesto de fórmula (I), en el que X es cloro.

Ejemplo 3 (no según la invención)

- 15 Un matraz de cuello único es cargado con isonipecotato etílico (468,2 mg; 3 mmoles), se añaden 8,6 ml de una mezcla de metanol/ácido acético (10/1) y se añade gota a gota la solución acuosa de cloroacetaldehído al 50% (235,5 mg; 3 mmoles). La solución es enfriada a 0°C en un baño de hielo y se añade en porciones NaBH(OAc)_3 (2,5 mg; 12 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se comprueba el desarrollo de la reacción mediante UPLC. El disolvente es evaporado a 40°C a presión reducida, se hace básica la fase acuosa con K_2CO_3 , extraído con AcOEt y secado en Na_2SO_4 . El disolvente es evaporado a 40°C a presión reducida y se obtiene, así, el compuesto de fórmula (I), en el que X es cloro.

20 Ejemplo 4

- Un matraz de cuello único es cargado con isonipecotato etílico (349,7 mg; 2,2 mmoles), se añaden 6,3 ml de una mezcla de metanol/ácido acético (10/1) y se añade gota a gota la solución acuosa de cloroacetaldehído al 50% (172,7 mg; 2,2 mmoles). La solución es enfriada a 0°C en un baño de hielo y se añade en porciones NaCNBH_3 (69,1 mg; 1,1 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se comprueba el desarrollo de la reacción mediante UPLC. El disolvente es evaporado a 40°C a presión reducida, se hace básica la fase acuosa con K_2CO_3 , extraído con AcOEt y secado en Na_2SO_4 . El disolvente es evaporado a 40°C bajo presión reducida y se obtiene, así, el compuesto de fórmula (I), en el que X es cloro.

Ejemplo 5

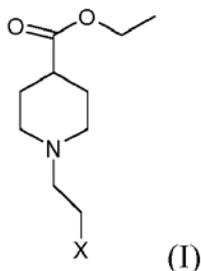
- 30 Un matraz de cuello único es cargado con isonipecotato etílico (927,8 mg; 5,9 mmoles), se añaden 16,8 ml (0,35 M) de metanol/ácido acético (10/1) y se añade gota a gota la solución acuosa de cloroacetaldehído al 50% de (463,1 mg; 5,9 mmoles). La solución es enfriada a 0°C en un baño de hielo y se añade en porciones NaCNBH_3 (370,9 mg; 5,9 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se comprueba el desarrollo de la reacción mediante UPLC. El disolvente es evaporado a 40°C a presión reducida, se rebaja el residuo con HCl 2N (10 ml) y se mantiene bajo agitación durante 30 min. Es extraído con AcOEt (2x20 ml), se hace básica la fase acuosa con K_2CO_3 , extraído con AcOEt y secado en Na_2SO_4 . El disolvente es evaporado a 40°C a presión reducida y se obtiene, así, el compuesto de fórmula (I), en el que X es cloro. El compuesto es purificado adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice: 3 cm diámetro de columna, 7 cm de sílice, elución con $\text{DCM/AcOEt}=6/4$.

Ejemplo 6

- 40 Un matraz de cuello único es cargado con isonipecotato etílico (515,6 mg; 3,28 mmoles), se añaden 9,37 ml (0,35 M) de metanol/ácido acético (9/1), LiCl (139 mg, 3,28 mmoles) y se añade gota a gota la solución acuosa de cloroacetaldehído al 50% (386,2 mg; 4,92 mmoles). La solución es enfriada a 0°C en un baño de hielo y se añade en porciones NaCNBH_3 (206,1 mg; 3,28 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se comprueba el desarrollo de la reacción mediante UPLC. El disolvente es evaporado a 40°C a presión reducida, se rebaja el residuo con HCl 2N (10 ml) y se mantiene bajo agitación durante 30 min. Es extraído con AcOEt (2x20 ml), se hace básica la fase acuosa con K_2CO_3 , extraído con AcOEt y secado en Na_2SO_4 . El disolvente es evaporado a 40°C a presión reducida y se obtienen, así, 544,2 mg de compuesto de fórmula (I), en el que X es cloro.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



- 5 en el que X es un grupo saliente seleccionado de un átomo de cloro o bromo, que comprende llevar a cabo una aminación reductora de isonipecotato etílico con un X-acetaldehído ($X-CH_2-CHO$) o acetales, hemiacetales o formas hidratadas de los mismos en presencia de agua, siendo X según se ha definido anteriormente, en un sistema disolvente que consiste en metanol y comprende, opcionalmente, un ácido débil, en presencia, o con la adición subsiguiente, de un agente reductor que es cianoborohidruro de sodio ($NaCNBH_3$).
2. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X es un átomo de cloro.
3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque dicho ácido débil es ácido acético.
- 10 4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho sistema disolvente es una mezcla de metanol/ácido acético = 8-10/1 (v/v) o mayor.
5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la relación de isonipecotato etílico/X-acetaldehído es 1/1-1,5.
- 15 6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las relaciones molares de isonipecotato etílico/X-acetaldehído/cianoborohidruro de sodio son 1/1-1,5/0,3-1,5.
7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción se produce en presencia de sales de halógenos.
8. El procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la reacción se produce en presencia de un cloruro de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

Fig. 1

