(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 777 273**

(51) Int. Cl.:

C07C 67/333 (2006.01)
C07C 67/08 (2006.01)
C07C 69/60 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2014 PCT/IN2014/050007**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15140811**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2014 E 14886417 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3119741**

(54) Título: **Procedimiento mejorado para la síntesis de dimetil fumarato**

(30) Prioridad:

17.03.2014 IN 1400CH2014

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.08.2020

(73) Titular/es:

BIOPHORE INDIA PHARMACEUTICALS PVT. LTD. (100.0%)
Plot No. 23 3rd Floor, TIE, 1st Phase, Balanagar Hyderabad 500037, IN

(72) Inventor/es:

PULLAGURLA, MANIK REDDY; RANGISETTY, JAGADEESH BABU; NANDAKUMAR, MECHERIL VALSAN y RADHA, NAGARAPU

(74) Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 777 273 T3

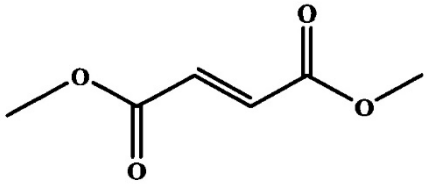
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 mejorado para la síntesis de dimetil fumarato

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de dimetil fumarato (**I**) en una forma sustancialmente pura utilizada en el tratamiento de la esclerosis múltiple.



Fórmula I

[0002] También se describe en esta invención un procedimiento de recipiente único para la preparación de monometil fumarato. El monometil fumarato obtenido se convierte adicionalmente en dimetil fumarato.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] El dimetil fumarato, un éster dimetílico del ácido fumárico se conoce químicamente como dimetil (E) butenodioato. Se comercializa con el nombre comercial Tecfidera por Biogene y es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la esclerosis múltiple. El dimetil fumarato también ha encontrado aplicaciones en el tratamiento de trasplante de órganos para reducir o suprimir el rechazo por parte del receptor.

[0004] La estrategia sintética general presentada para la producción de dimetil fumarato implica la esterificación del ácido fumárico al diéster en presencia de un catalizador ácido. El documento WO 2012/170923 describe la síntesis del dimetil fumarato por la esterificación catalizada por ácido sulfúrico del ácido fumárico. Sin embargo, la esterificación del ácido fumárico en presencia de ácido sulfúrico y metanol genera dimetil sulfato como subproducto, que es una impureza genotóxica conocida. D1 (LEI XIN-YOU Y COL: "Novel technology of dimethyl fumarate synthesis", ZIYUAN KAIFA YU SHICHANG, SICHUAN SHENG ZIRAN ZIYUAN KEXUE YANJIUJUAN, CN, vol. 27, no. 9, 1 de enero de 2011 (01-01-2011), páginas 787-789 describe una síntesis en recipiente único de dimetil fumarato a partir de anhídrido maleico.

[0005] Otros procedimientos presentados para la síntesis de dimetil fumarato son mediante la isomerización del dimetil maleato usando diferentes catalizadores como cloruro de fumarilo, trifenilfosfina, tiourea, catalizadores de metales de transición, etc.

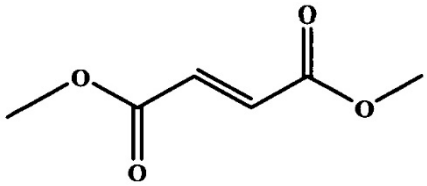
[0006] La mayoría de los procedimientos presentados no son adecuados para la producción a escala comercial de dimetil fumarato. Para superar los problemas asociados con la técnica anterior, existe la necesidad de desarrollar un procedimiento eficiente y rentable para la producción a escala comercial de dimetil fumarato.

OBJETOS DE LA INVENCIÓN

[0007] El objeto de la invención es proporcionar un procedimiento eficiente e industrialmente viable para la preparación de dimetil fumarato.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0008] En consecuencia, la presente invención proporciona un novedoso procedimiento para la preparación de dimetil fumarato de fórmula I.



Fórmula I

[0009] En una realización general, la invención es un procedimiento para la preparación de dimetil fumarato de

fórmula I que comprende las etapas de:

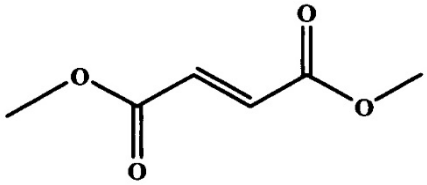
i. una reacción de apertura de anillo de recipiente único de anhídrido maleico que utiliza metanol para obtener monometil maleato, seguido de isomerización catalizada por ácido de Lewis del monometil maleato para obtener monometil fumarato;
ii. conversión de monometil fumarato en dimetil fumarato mediante una esterificación mediada por cloruro de ácido.

[0010] El ácido de Lewis empleado en la etapa (i) puede seleccionarse de $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $SnCl_4$ y $TiCl_4$. El cloruro de ácido empleado en la etapa (ii) puede seleccionarse de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y cloruro de pivoloilo.

[0011] El monometil maleato intermedio obtenido en la etapa (i) no se aísla del procedimiento de reacción y se continúa aún más para la isomerización catalizada por ácido de Lewis para obtener el monometil fumarato.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

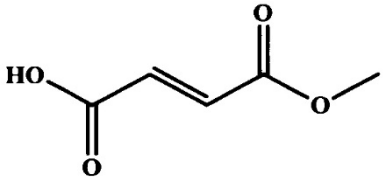
[0012] La invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de dimetil fumarato de fórmula **I,** que comprende una reacción de apertura de anillo de recipiente único de anhídrido maleico que utiliza metanol para obtener monometil maleato seguido de la isomerización catalizada por ácido de Lewis del intermedio al monometil fumarato.



Fórmula I

[0013] La apertura del anillo del anhídrido maleico con metanol puede llevarse a cabo a una temperatura de 25 a 60 °C y la cantidad de metanol puede usarse en un intervalo de 0,5 a 2 equivalentes.

[0014] En otro aspecto de la invención, el catalizador usado para la isomerización de monometil maleato a monometil fumarato es un ácido de Lewis. El ácido de Lewis que puede emplearse es $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $SnCl_4$, $TiCl_4$ o similares. La cantidad de ácido de Lewis utilizada para la isomerización puede variar de catalítica a cantidad estequiométrica. La temperatura de la reacción puede variar de 25 a 100 °C.



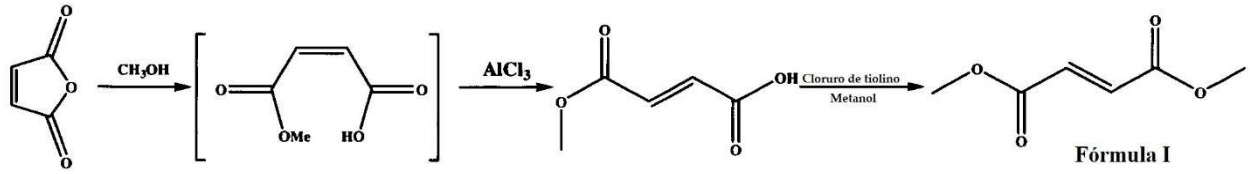
Monometil fumarato

[0015] En otro aspecto más de la invención, el monometil fumarato se convierte en dimetil fumarato convirtiéndolo en su cloruro de ácido en un disolvente orgánico. El reactivo utilizado para la conversión de cloruro de ácido se selecciona del grupo que comprende cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de pivoloilo o similares. El disolvente utilizado para la conversión de cloruro de ácido se selecciona del grupo que consiste en alcoholes como metanol, propanol, butanol o similares, hidrocarburos como CH_2Cl_2, tolueno, hexano o similares, éteres como THF, MTBE o similares. El cloruro de ácido se aísla y después se apaga en metanol que genera el dimetil fumarato. La temperatura de la reacción puede variar entre 25 y 100 °C.

[0016] El procedimiento es particularmente ventajoso porque no hay formación de impurezas de dimetil sulfato que sea genotóxico y deba controlarse en la API en los procedimientos de la técnica anterior.

[0017] El dimetil fumarato obtenido mediante este procedimiento es completamente sintético y evita el uso de material de partida de ácido fumárico que podría obtenerse de fuentes no sintéticas.

[0018] El procedimiento de la invención se ilustra en el siguiente esquema.



Fórmula I

[0019] En conclusión, los autores han descrito un procedimiento mejorado a escala industrial para la síntesis de dimetil fumarato.

Preparación de monometil fumarato

[0020] Se disolvieron 100 g de anhídrido maleico en 0,4 V de metanol y la masa de reacción se agitó durante 3-4 horas a 45-50 °C. A la masa de reacción, se añadieron 150 ml de acetato de etilo y se añadieron 10,0 g de cloruro de aluminio anhidro a 45-50 °C durante 10-20 minutos y se mantuvo la masa de reacción durante 4-5 horas a 70-75 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se mantuvo durante 60-80 minutos a 5-10 °C y se filtró. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo frío y se secó. El 80 % del producto se aisló después de la purificación.

Preparación de monometil fumarato

[0021] Se disolvieron 100 g de anhídrido maleico en 0,4 V de metanol y se agitó la masa de reacción durante 3-4 horas a 45-50 °C. A la masa de reacción, se añadieron 10,0 g de cloruro de aluminio anhidro a 45-50 °C durante 10-20 minutos y se añadieron 150 ml de tolueno y se mantuvo la masa de reacción durante 4-5 horas a 70-75 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se mantuvo durante 60-80 minutos a 5-10 °C y se filtró. El sólido obtenido se lavó con tolueno frío y se secó. El 80 % del producto se aisló después de la purificación.

Preparación de dimetil fumarato

[0022] Se disolvieron 100 g de monometil fumarato en 500 ml de metanol y se enfriaron a 10 °C. Se añadieron lentamente 15 ml de cloruro de tionilo a la masa de reacción durante 40-60 minutos y la masa de reacción se calentó a 60-65 °C y se mantuvo durante 10-12 h. Una vez completada la reacción, el producto se aisló y se purificó en metanol y agua para producir 80 g de dimetil fumarato con las especificaciones requeridas.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de dimetil fumarato que comprende:

(i) . una reacción de apertura de anillo de recipiente único de anhídrido maleico que utiliza metanol para obtener monometil maleato, seguido de isomerización catalizada por ácido de Lewis del monometil maleato para obtener monometil fumarato;
(ii) . la conversión de monometil fumarato en dimetil fumarato mediante una esterificación mediada por cloruro de ácido.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el ácido de Lewis empleado en la etapa (i) se selecciona del grupo que comprende $AlCl_3$, $ZnCl_2$, $SnCl_4$ y $TiCl_4$.

3. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el cloruro de ácido empleado en la etapa (ii) se selecciona del grupo que comprende cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y cloruro de pivoloilo.

4. El procedimiento según la reivindicación 1, donde la esterificación en la etapa (ii) se realiza en presencia de un alcohol.

5. El procedimiento según la reivindicación 4, donde el alcohol empleado para la esterificación es metanol.

6. El procedimiento según la reivindicación 1, donde la etapa (i) se completa sin aislamiento del monometil maleato intermedio.