



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 362 894**

② Número de solicitud: 200931000

⑤ Int. Cl.:
C07C 201/02 (2006.01)
C07C 203/04 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **16.11.2009**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2011**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
14.07.2011

⑦ Solicitante/s: **FERRER INTERNACIONAL, S.A.**
Gran Vía Carles III, 94
08028 Barcelona, ES
NICOX, S.A.

⑦ Inventor/es: **Palomer, Albert;**
Anglada, Luis y
Sobral, Luis

⑦ Agente: **Zea Checa, Bernabé**

⑤ Título: **Procedimiento de preparación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico.**

⑤ Resumen:

Procedimiento de preparación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico, que comprende las siguientes etapas:

- reacción del ácido 4-clorometil-benzoico con nitrato de plata y en presencia de un ácido como catalizador en acetnitrilo a temperatura de reflujo, seguido de enfriamiento y adición de un disolvente polar aprótico;
- separación de las sales de plata por filtración, seguido de lavado con un disolvente polar aprótico;
- precipitación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico con agua a partir del filtrado de la etapa b); y
- secado del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico.

ES 2 362 894 A1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico.

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico, compuesto de utilidad como intermedio en la fabricación de sustancias farmacéuticas, específicamente antiinflamatorios esteroidales.

10

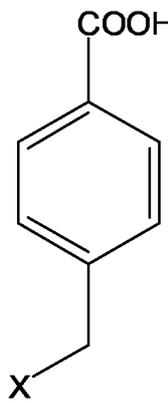
Estado de la técnica

La preparación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico, de fórmula (I), ha sido descrita previamente en la literatura por diversos autores (1-10), a partir de un ácido 4-(bromo o cloro)-metil-benzoico (II, X = Br, Cl) por tratamiento con nitrato de plata en disolución de acetonitrilo o en disolución de una mezcla de tetrahidrofurano (THF) y acetonitrilo. Dependiendo de las condiciones experimentales los rendimientos reportados oscilan del 54 al 84% (Tabla 1).

15

TABLA 1

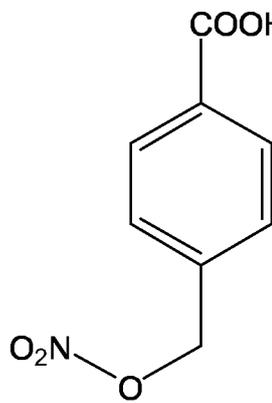
20



(II X = Br, Cl)

+ AgNO₃





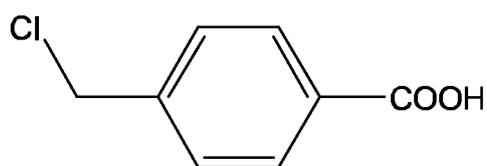
(I)

+ AgX

<i>Reactivo (II)</i>	<i>Disolvente</i>	<i>Condiciones de reacción</i>	<i>Rendimiento</i>	<i>Ref.</i>
X = Br	CH ₃ CN	t.a. por la noche	84%	(1)
X = Br	CH ₃ CN	t.a. 24h	83%	(2)
X = Br	CH ₃ CN	reflujo 8h + t.a.16h	80%	(3)
X = Br	CH ₃ CN	reflux 8h + t.a.16h	80%	(4)
X = Br	THF/CH ₃ CN	t.a. por la noche + 50°C 1h	73%	(5)
X = Cl	CH ₃ CN	t.a. 2h	54%	(6)
X = Br	CH ₃ CN	reflujo 8h + t.a. 16h	80%	(7)
X = Br	THF/CH ₃ CN	t.a. por la noche + 50°C 1h	73%	(8)
X = Cl	CH ₃ CN	t.a. 2h	54%	(9)
X = Br	CH ₃ CN	t.a.12h	79%	(10)

65

5

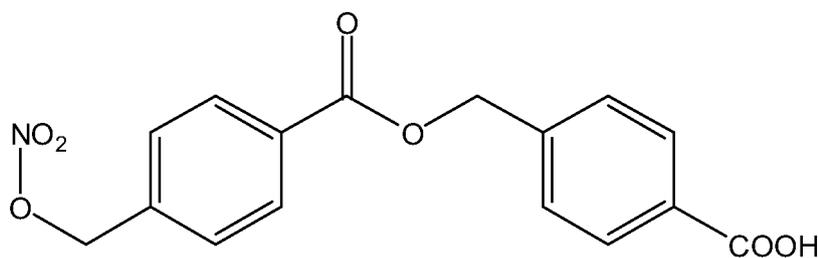


10

(III)

15 Sin embargo, el uso de este producto de partida plantea dos problemas importantes, que son el bajo rendimiento (54%) y la formación del dímero de fórmula (IV).

20



25

(IV)

30

La presencia de (IV) constituye un obstáculo en la posterior síntesis del antiinflamatorio esterooidal (V), compuesto descrito en WO2007025632A2.

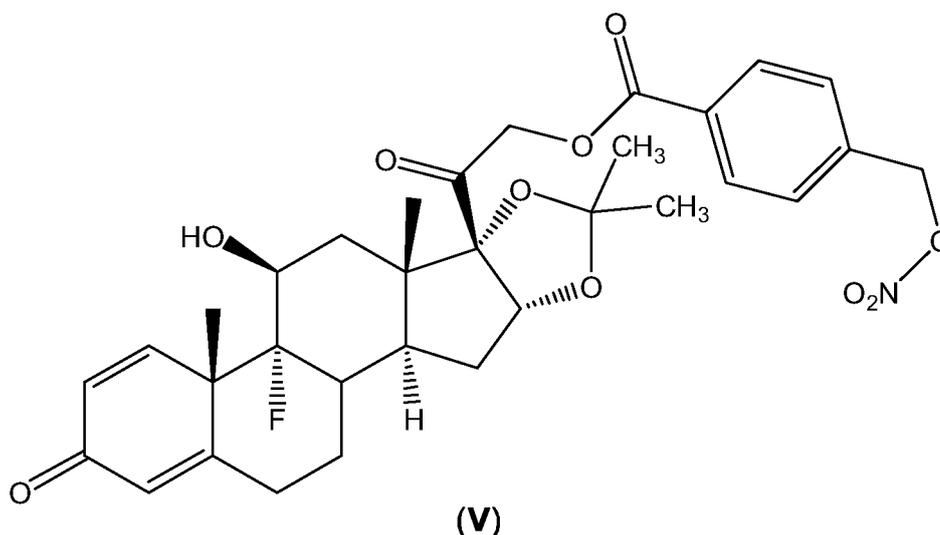
35

40

45

50

55



(V)

60

Por todo ello es necesario conseguir un procedimiento de obtención de (I) que curse con buen rendimiento y en el que la presencia de la impureza (IV) sea mínima.

Los autores de la presente invención han logrado un nuevo procedimiento industrial para la obtención de (I), que conduce al producto con mucho mayor rendimiento y mayor pureza.

65

Compendio de la invención

En un único aspecto, la invención proporciona un nuevo procedimiento industrial de preparación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico con excelente rendimiento y mayor pureza.

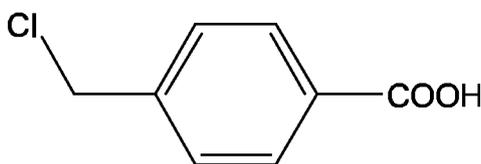
Descripción detallada de la invención

La presente invención tiene por objeto proporcionar un procedimiento para la preparación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico (I), el cual se basa en la reacción ya conocida entre el ácido 4-clorometil-benzoico (III) y el nitrato de plata. Sin embargo, los solicitantes han descubierto que la presencia de un ácido como catalizador conduce a la producción de (I) con un gran rendimiento y con una proporción de la impureza (IV) muy por debajo de la que se logra sin dicho catalizador.

En efecto, en el curso de experimentos preliminares en los que se variaron disolventes y condiciones de reacción, y se ensayaron catalizadores diversos, los solicitantes pusieron en evidencia que, a pesar de que el rendimiento descrito en la literatura podía ser sustancialmente aumentado, la pureza máxima del 4-nitro-oxi-metil-benzoico (I) que se obtenía por reacción del ácido 4-clorometil-benzoico (III) con nitrato de plata era como mucho del 98.74% (HPLC) y que la presencia del subproducto (IV) no podía rebajarse del 0.82% (HPLC), proporción excesiva dado que esta impureza origina a su vez subproductos muy difíciles de eliminar en la fabricación posterior del esteroide (V).

El procedimiento de preparación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico (I), que constituye el único aspecto de la invención, comprende las etapas siguientes:

- a) reacción del ácido 4-clorometil-benzoico (III)



(III)

con nitrato de plata y en presencia de un ácido como catalizador en acetonitrilo a temperatura de reflujo, seguido de enfriamiento y adición de un disolvente polar aprótico;

- b) separación de las sales de plata por filtración, seguido de lavado con un disolvente polar aprótico;
- c) precipitación del compuesto (I) con agua a partir del filtrado de la etapa b); y
- d) secado del compuesto (I).

En una realización preferida, el ácido se selecciona del grupo consistente en benenosulfónico, bromhídrico, clorhídrico, cloroacético, clorosulfónico, etansulfónico, fosfórico, metansulfónico, nítrico, *p*-clorobenenosulfónico, *p*-toluensulfónico, sulfúrico, tricloroacético, triclorometansulfónico, trifluoroacético y trifluorometansulfónico, y similares, y sus mezclas. Preferentemente el ácido seleccionado es el sulfúrico.

En una realización preferida, el disolvente polar aprótico en la etapa a) se selecciona del grupo consistente en acetonitrilo, benzonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, N-metil-2-pirrolidona, propionitrilo y tetrahydrofurano, y similares, y sus mezclas. Preferentemente dicho disolvente es la dimetilformamida.

En otra realización preferida, el disolvente polar aprótico en la etapa b) se selecciona del grupo consistente en acetonitrilo, benzonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, N-metil-2-pirrolidona, propionitrilo y tetrahydrofurano, y similares, y sus mezclas. Preferentemente dicho disolvente es la dimetilformamida.

En otra realización preferida, la etapa c) comprende un lavado subsiguiente con un (C₁-C₃)alcohol. Se elige preferentemente el etanol.

En otra realización preferida, el secado en la etapa d) se efectúa a una temperatura no superior a 50°C en vacío, preferentemente no mayor de 40°C.

ES 2 362 894 A1

Ejemplos

Ejemplo 1

5 *Síntesis del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico (I)*

a) Reacción del ácido 4-clorometil-benzoico (III) con AgNO₃ y en presencia de H₂SO₄

10 Se añadieron 9.29 kg de ácido 4-clorometil-benzoico (III) a 92.9 L de acetonitrilo con agitación y durante 20 minutos, bajo una suave corriente de nitrógeno. Se añadieron 93 mL de ácido sulfúrico, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadieron 13.65 kg de nitrato de plata, siguiendo las mismas condiciones operacionales que en la adición de (III). Se protegió el reactor de la exposición directa a la luz y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después la mezcla se reflujoó durante 7 horas y 15 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción rápidamente hasta 20°C-25°C. Se añadieron 37.2 L de dimetilformamida, y se agitó durante 30 minutos, manteniéndose la temperatura entre 25°C y 20°C.

b) Separación de las sales de plata por filtración

20 Se separaron las sales de plata por filtración, bajo presión de nitrógeno, a través de un filtro que contenía 9 kg de celulosa, previamente lavada con 111 L de agua y tres veces con 28 L de dimetilformamida. Se lavó el residuo sólido separado dos veces con 9.3 L de dimetilformamida. Se retiró la celulosa del filtro y éste se lavó con dimetilformamida hasta claridad visual y se enjuagó con agua.

c) Precipitación con agua

25 Se reunieron las fases líquidas y se estabilizó la temperatura entre 25°C y 20°C. Se añadieron 1486 L de agua durante 1 hora, manteniendo la temperatura entre 20°C y 25°C. Se agitó la mezcla durante 1 hora manteniendo la temperatura entre 20°C y 25°C. Se separó el precipitado por filtración, y se lavó la torta así obtenida con agua hasta pH similar al del agua. Finalmente se lavó la torta con 18.6 L de etanol.

d) Secado

30 Se secó el sólido húmedo a temperatura no superior a 40°C en vacío hasta que el contenido de agua por Karl Fisher fue de 0.2% como mucho. Se obtuvieron 9.68 kg de ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico (I). Rendimiento 90.2%. Pureza HPLC 99.35%. Contenido en (IV) 0.23%.

40

45

50

55

60

65

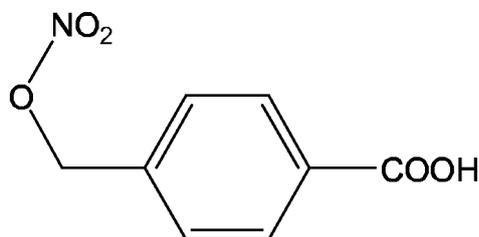
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico, de fórmula (I)

5

10

15



(I)

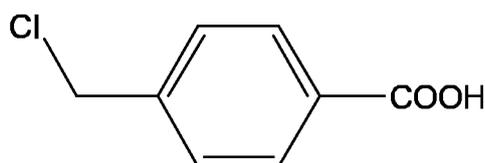
20

que comprende las siguientes etapas:

- a) reacción del ácido 4-clorometil-benzoico (III)

25

30



(III)

35

con nitrato de plata y en presencia de un ácido como catalizador en acetonitrilo a temperatura de reflujo, seguido de enfriamiento y adición de un disolvente polar aprótico;

40

- b) separación de las sales de plata por filtración, seguido de lavado con un disolvente polar aprótico;
 c) precipitación del compuesto (I) con agua a partir del filtrado de la etapa b); y
 d) secado del compuesto (I).

45

2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el ácido se selecciona del grupo consistente en benenosulfónico, bromhídrico, clorhídrico, cloroacético, clorosulfónico, etansulfónico, fosfórico, metansulfónico, nítrico, *p*-clorobenenosulfónico, *p*-toluensulfónico, sulfúrico, tricloroacético, triclorometansulfónico, trifluoroacético y trifluorometansulfónico, y sus mezclas.

50

3. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el disolvente polar aprótico en la etapa a) se selecciona del grupo consistente en acetonitrilo, benzonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, N-metil-2-pirrolidona, propionitrilo y tetrahydrofurano.

55

4. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el disolvente polar aprótico en la etapa b) se selecciona del grupo consistente en acetonitrilo, benzonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, N-metil-2-pirrolidona, propionitrilo y tetrahydrofurano.

60

5. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende en la etapa c) un lavado subsiguiente con un (C₁-C₃) alcohol.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el secado en la etapa d) se efectúa a temperatura no superior a 50°C en vacío.

65

7. Procedimiento según la reivindicación 2, donde el ácido es ácido sulfúrico.

8. Procedimiento según la reivindicación 3, donde el disolvente polar aprótico es dimetilformamida.

ES 2 362 894 A1

9. Procedimiento según la reivindicación 4, donde el disolvente polar aprótico es dimetilformamida.

10. Procedimiento según la reivindicación 5, donde el (C₁-C₃)alcohol es etanol.

5 11. Procedimiento según la reivindicación 6, donde la temperatura es no superior a 40°C.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200931000

②② Fecha de presentación de la solicitud: 16.11.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C201/02** (2006.01)
C07C203/04 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 03094923 A1 (SCARAMUZZINO, G.) 20.11.2003, páginas 20,21; ejemplo 1.	1-11
A	WO 2008075152 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 26.06.2008, página 48, líneas 1-9.	1-11
A	WEBLER, C. et al. "NO donors, part 8 [1]: synthesis and vasodilating activities of substituted benzylnitrates compared to cyclohexylmethylnitrate and GTN". European Journal of Medicinal Chemistry, 2003, Vol. 38, páginas 581-586. Ver página 584, apartado 4.1.4.; página 585, apartado 4.1.11.	1-11
A	CALDERONE, V. et al. "Evaluation of the NO-releasing properties of NO-donor linkers". Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2008, Vol. 60, páginas 189-195. Ver página 191, columna 2, párrafo 5; página 192, columna 1, párrafo 2.	1-11
A	BRESCHI, M. et al. "New NO-Releasing Pharmacodynamic Hybrids of Losartan and Its Activated Metabolite: Design, synthesis, and Biopharmacological Properties". Journal of Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 49, páginas 2628-2639. Ver página 2636, columna 1, párrafo 10, compuesto 11b.	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
20.06.2011

Examinador
N. Martín Laso

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, XPESP, BIOSIS, CAS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 20.06.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 03/094923 A1 (SCARAMUZZINO, G.)	20.11.2003
D02	WO 2008/075152 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.)	26.06.2008
D03	WEBLER, C. et al. "NO donors, part 8 [1]: synthesis and vasodilating activities of substituted benzylnitrates compared to cyclohexylmethylnitrate and GTN". European Journal of Medicinal Chemistry, 2003, Vol. 38, páginas 581-586.	2003
D04	CALDERONE, V. et al. "Evaluation of the NO-releasing properties of NO-donor linkers". Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2008, Vol. 60, páginas 189-195.	2008
D05	BRESCHI, M. et al. "New NO-Releasing Pharmacodynamic Hybrids of Losartan and Its Activated Metabolite: Design, synthesis, and Biopharmacological Properties". Journal of Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 49, páginas 2628-2639.	22.03.2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico mediante reacción del ácido 4-clorometil-benzoico con nitrato de plata en presencia de un ácido como catalizador.

Los documentos D01-D05 divulgan procedimientos de preparación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico a partir del ácido 4-clorometil-benzoico por tratamiento con nitrato de plata, en ausencia de catalizador. La reacción tiene lugar en acetonitrilo a 80 °C (como refleja el documento D01) o bien a temperatura ambiente (como divulgan los documentos D02-D04). Los rendimientos en la preparación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico en dichos documentos se encuentran entre el 54 y el 83 % (D01: 80%; D02: 79%; D03: 83%; D04: 78% y D05: 54%).

Ninguno de los documentos D01-D05, tomados solos ni en combinación, divulgan ni dirigen al experto en la materia hacia un procedimiento para la preparación del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico mediante reacción del ácido 4-clorometil-benzoico con nitrato de plata y en presencia de un ácido como catalizador. La utilización del ácido como catalizador permite una mejora en el rendimiento de obtención del ácido 4-nitro-oxi-metil-benzoico así como una disminución de la proporción de impurezas obtenidas como subproducto en la reacción.

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 1-11 de la solicitud es nueva y posee actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).