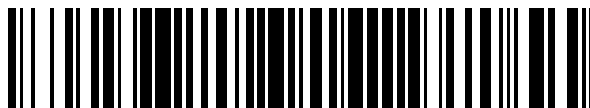


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 177**

21 Número de solicitud: 201830342

51 Int. Cl.:

C07C 57/30 (2006.01)

C07D 211/34 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

05.04.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

19.11.2018

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

22.11.2018

Fecha de concesión:

19.03.2019

45 Fecha de publicación de la concesión:

26.03.2019

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT JAUME I (100.0%)
AVDA. DE VICENT SOS BAYNAT, S/N
12071 CASTELLON DE LA PLANA (Castellón) ES**

72 Inventor/es:

**GONZÁLEZ ADELANTADO, Florenci Vicent ;
RODRÍGUEZ PASTOR, Santiago y
BOU ISERTE, Lledó**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE PROFENOS YFENIDATOS**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación enantioselectiva de profenos y fenidatos, mediante una primera reacción de síntesis enantioselectiva de epoxisulfonas empleando catalizadores quirales de tipo PTC (catalizador de transferencia de fase (Phase Transfer Catalysis), y una segunda etapa de transformación de las epoxisulfonas en profenos o fenidatos.

ES 2 690 177 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE PROFENOS Y FENIDATOS**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se encuadra en general en el sector farmacéutico, y en particular se refiere a un procedimiento para la síntesis de fármacos antiinflamatorios, analgésicos y fármacos indicados para el tratamiento del déficit de atención por hiperactividad (ADHD).

Estado de la técnica

- 10 Los profenos, como el ibuprofeno, y los fenidatos, son fármacos ampliamente comercializados. Sin embargo aunque solamente una de las formas enantioméricas es activa, algunos de los profenos como el ibuprofeno se comercializan como una mezcla de los dos enantiómeros, en otros casos se comercializa únicamente el enantiómero activo. En aquellos casos en que se comercializa la mezcla es porque el enantiómero que no es activo no es tóxico y porque no
- 15 existen síntesis enantioselectivas industriales efectivas. Por ejemplo se sabe que el enantiómero d-threo del dexmetil fenidato es más activo que el enantiómero l-treo (Pharmacol. Exp. Ther. 1970, 173, 158-165).

- Existen publicadas síntesis enantioselectivas de profenos (Tetrahedron: Asymmetry 1992, 3, 163-192; Tetrahedron Letters 1989, 30, 2825-2828; J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 7650-7651; Synlett 1992, 48-50). Sin embargo estas síntesis tienen la limitación de tratarse de síntesis que emplean reactivos sofisticados lo cual dificulta mucho su implantación a nivel industrial.
- 20

- Una forma habitual empleada por la industria para la preparación de fármacos en una forma enantiomérica es prepararlo como racemato y después llevar a cabo una resolución. Por ejemplo el dexmetilfenidato (focalin) se prepara por resolución (Int. J. Res. Pharm. L. Sci. 2014, 4, 1066-1069.). Sin embargo la resolución tiene la limitación de que la mitad del producto se pierde.
- 25

- 30 Jin-Mo Ku, et al. Asymmetric synthesis of α,β -epoxysulfones via phase-transfer catalytic Darzens reaction. Tetrahedron 63 (2007) 8099–8103, describe el uso de catalizadores de transferencia de fase, PTC (Phase Transfer Catalysis) para preparar epoxisulfonas de forma enantioselectiva. Sin embargo, mediante el procedimiento descrito en este documento, sólo se obtienen un tipo particular de epoxisulfonas, con una enantioselectividad y rendimiento químico

bajos.

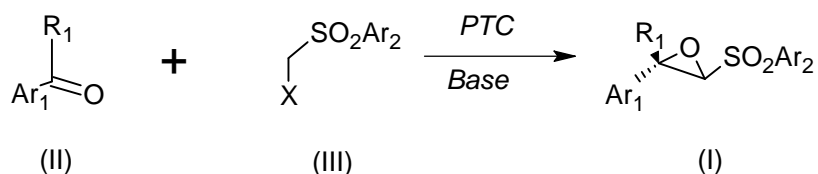
Existe pues la necesidad de proporcionar un procedimiento para la preparación de profenos y fenidatos de forma enantioselectiva a nivel industrial, que sea sencillo y que solucione los problemas descritos en el estado de la técnica.

Breve descripción de la invención

La presente invención soluciona los problemas descritos en el estado de la técnica ya que proporciona un procedimiento sencillo para la síntesis enantioselectiva de profenos y fenidatos, mediante unas reacciones químicas basadas en la apertura reductiva de epoxisulfonas ópticamente activas. El procedimiento consta de una primera reacción de síntesis enantioselectiva de epoxisulfonas empleando catalizadores quirales de tipo PTC (catalizador de transferencia de fase (Phase Transfer Catalysis) y una segunda etapa de transformación de las epoxisulfonas en profenos o fenidatos, según cuál sea la epoxisulfona. Por otro lado, al utilizarse pequeñas cantidades de catalizadores tipo PTC, no se generan residuos tóxicos y se obtiene un producto final sin trazas de contaminantes de metales tóxicos, que puede ser usado en la industria farmacéutica.

Así pues en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación enantioselectiva de profenos y fenidatos (de aquí en adelante, procedimiento de la presente invención) que comprende las siguientes etapas:

a) Síntesis enantioselectiva de una epoxisulfona de fórmula general (I) y/o formas isoméricas de las mismas, mediante la reacción de una cetona de fórmula general (II) y una sulfona de fórmula general (III), en presencia de un catalizador PTC y una base:



Donde:

Ar₁ es seleccionado de entre fenilo, i-butilfenilo y 2-piridilo;

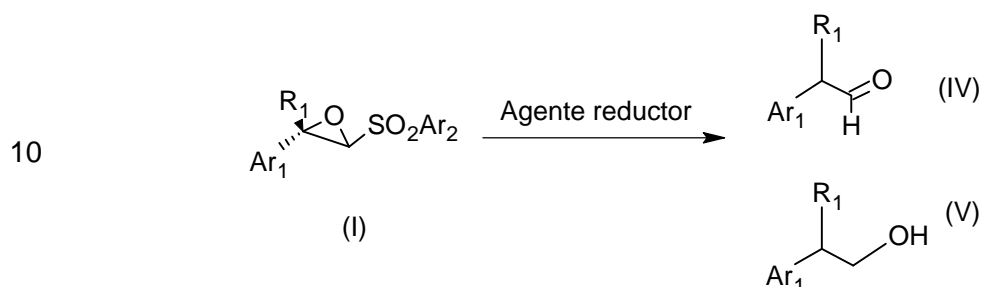
Ar₂ es seleccionado de entre fenilo y fenilo sustituido;

R₁ es seleccionado entre -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -Cl, -Br, -I y 2-piridilo;

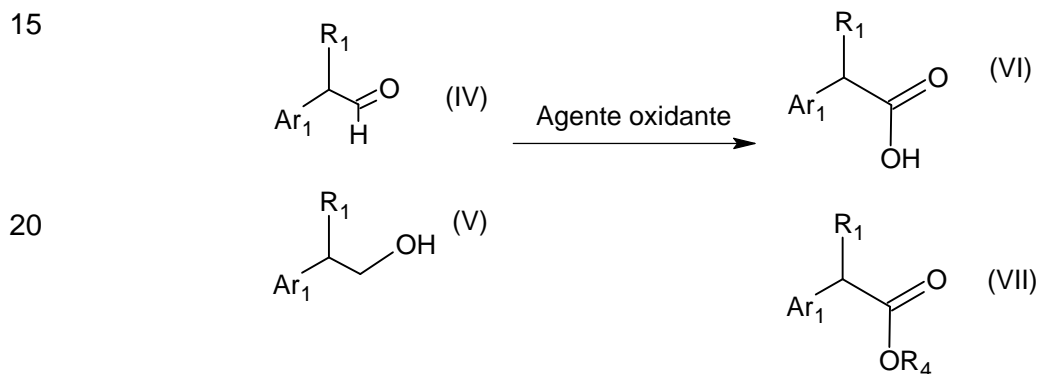
X es seleccionado entre Cl, Br, e I.

En la presente invención y tal y como lo entendería un experto en la materia, por base se
5 refiere a cualquier sustancia que en disolución acuosa aporta iones hidroxilo al medio.

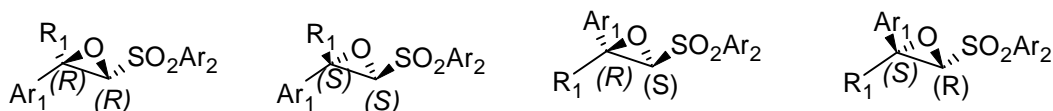
b) reducción de la epoxisulfona de fórmula general (I) obtenida en la etapa a) para obtener el correspondiente aldehído de fórmula general (IV) o alcohol de fórmula general (V):



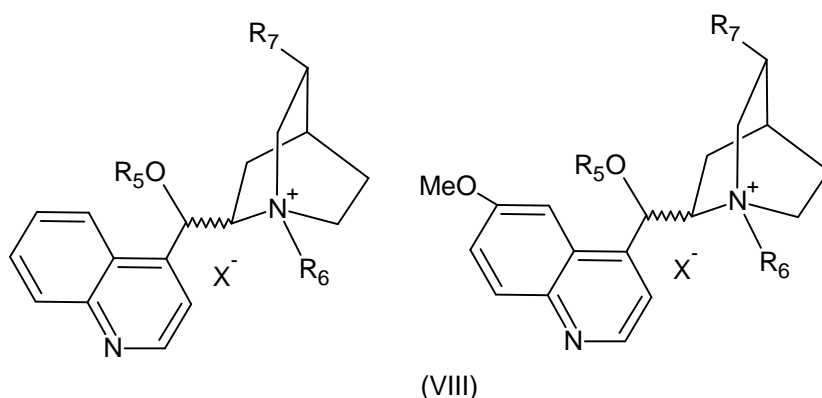
c) oxidación del compuesto obtenido en la etapa b) para dar lugar al profeno de fórmula general (VI) o fenidato de fórmula general (VII):



En la presente invención, por formas isoméricas de la epoxisulfona de fórmula general (I) se refiere a cualquiera forma isomérica de la epoxisulfona, en particular, se refiere a cualquiera de las siguientes fórmulas:



30 En una realización particular, el catalizador tipo PTC de la etapa a) del procedimiento de la presente invención, es un catalizador PTC de fórmula general (VIII):



Donde:

R₅ es seleccionado de entre -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, Bn, etilo, alilo y vinilo;

R₆ es seleccionado de entre -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, Bn, etilo, alilo y vinilo;

5 R₇ es seleccionado de entre etilo y vinilo; X es seleccionado entre Cl, Br, e I.

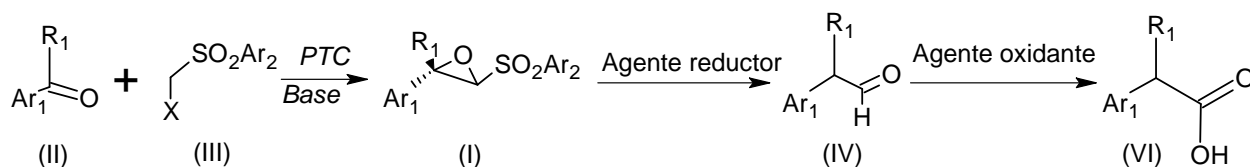
Más en particular, el catalizador PTC de la etapa a) del procedimiento de la presente invención es seleccionado de entre un catalizador del tipo N-alquil cinchonino, cinchonidinio, quininio y quinidinio.

En otra realización particular, el agente reductor de la etapa b) del procedimiento de la presente invención es seleccionado de entre NaBH₄, LiAlH₄, Dibal-H, Zn(BH₄)₂, BH₃, Bu₃SnH, LiBH₄ y H₂

Más en particular, la etapa b) del procedimiento de la presente invención comprende un catalizador metálico, más en particular el catalizador metálico es seleccionado de entre Pd/C y Pt/C.

En otra realización particular, el agente oxidante de la etapa c) del procedimiento de la presente invención es seleccionado de entre NaClO, H₂O₂ y KMnO₄.

En una realización particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis enantioselectiva de profenos de fórmula general (VI) que comprende las siguientes etapas:



Donde:

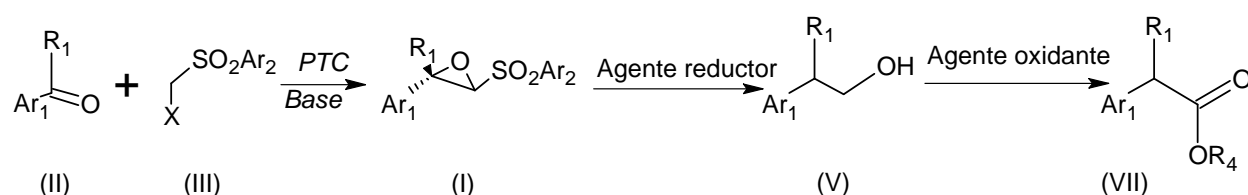
Ar₁ es seleccionado de entre fenilo, i-butilfenilo y 2-piridilo;

Ar₂ es seleccionado de entre fenilo y fenilo sustituido;

R₁ es seleccionado entre -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -Cl, -Br e -I;

5 X es seleccionado entre Cl, Br, e I.

En otra realización particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis enantioselectiva de fenidatos de fórmula general (VII) que comprende las siguientes etapas:



10 Donde:

Ar₁ es seleccionado de entre fenilo, i-butilfenilo y 2-piridilo;

Ar₂ es seleccionado de entre fenilo y fenilo sustituido.

R₁ es seleccionado entre -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -Cl, -Br, -I y 2-piridilo;

15 X es seleccionado entre Cl, Br, e I.

R₄ es seleccionado de entre -H, -CH₃, -CH₂CH₃, Bn, Alilo y Vinilo. En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (VI) ó (VII) obtenido mediante el procedimiento de la presente invención.

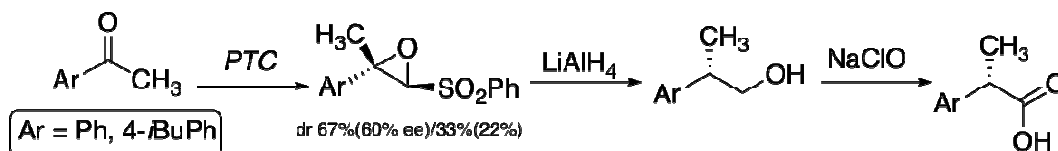
20 Descripción detallada de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas de la presente invención, pero de ningún modo con carácter limitativo.

25 Ejemplo 1: síntesis de profenos

La acetofenona y la 4-isobutil acetofenona se transformaron en la correspondientes epoxisulfonas como una mezcla de diastereoisómeros los cuales al mismo tiempo son una

mezcla de enantiómeros enriquecidos en uno de los dos posibles enantiómeros. La mezcla de epoxisulfonas se transformó en el alcohol primero el cual después se convirtió en el profeno correspondiente por oxidación, tal y como se muestra en el esquema I:



Esquema I

Para ello, se trató una disolución de clorometil fenil sulfona (2 mmol) en dietil éter (6 mL) a temperatura ambiente, con la correspondiente acetofenona (2.4 mmol), el catalizador de transferencia de fase N-(4-trifluoromethylbenzyl)quininium bromide (0.2 mmol) y finalmente con hidróxido de potasio (7.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite lavando con acetato de etilo, el filtrado se concentró en el rotavapor y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía empleando mezclas de hexano-acetato de etilo.

A una suspensión de litio aluminio hidruro (0.63 mmol) en tetrahidrofurano recién destilado (3 mL) bajo atmósfera inerte de nitrógeno y enfriado con un baño de hielo se añadió una disolución de la epoxisulfona obtenida anteriormente (0.21 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo, se añadió acetato de etilo (1 mL) y se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió acetato de etilo (6 mL) y una disolución 0.1M de HCl (12 mL) y se vertió en un embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL), los extractos orgánicos se juntaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron en el rotavapor. El residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía con hexano/acetato de etilo.

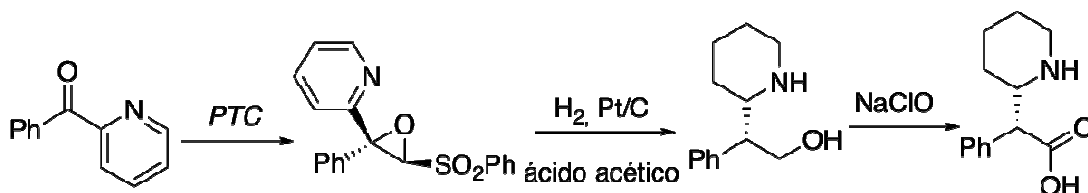
A una disolución del alcohol (0.4 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió una disolución de clorito de sodio (1.6 mmol) en agua (0.8 mL), luego 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (0.016 mmol), tampón fosfato (0.67 M, 3 mL) y finalmente una disolución de hipoclorito de sodio (5.25%, 21 mL) diluida con agua (0.4 mL). La reacción se monitoreó mediante cromatografía por capa fina y una vez finalizada se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua (6 mL), una disolución saturada de bicarbonato de sodio hasta pH 8 y sulfito de sodio (2.8 mmol). Tras agitar la mezcla durante media hora, se añadió acetato de etilo y se agitó quince minutos más. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de extracción y la fase orgánica

se descartó, entonces la fase acuosa se enfrió en un baño de hielo, se llevó a pH 2 y entonces vertió en un embudo de extracción donde se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 mL), los extractos orgánicos se juntaron, se secaron (sulfato de sodio), se filtró y se concentró en el rotavapor para dar lugar al correspondiente profeno o fenidato.

5

Ejemplo 2: Síntesis de fenidatos

La fenil piridinil cetona se transformó en la correspondiente epoxisulfona como una mezcla de diastereoisómeros los cuales al mismo tiempo son una mezcla de enantiómeros enriquecidos en uno de los dos posibles enantiómeros. La mezcla de epoxisulfonas se sometió a
10 hidrogenación a elevada presión para dar lugar al correspondiente piperidín alcohol el cual después se convirtió en el fenidato por oxidación, tal y como se muestra en el esquema II:



(Esquema II)

El paso 1 y 3 siguen el mismo procedimiento que los pasos 1 y 3 indicados arriba para la
15 síntesis de profenos.

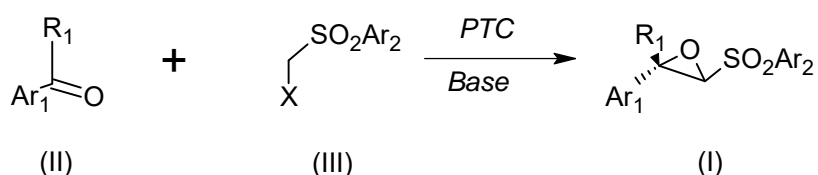
A una suspensión del catalizador Pt/C (20 mg) en ácido acético (2 mL) se añadió una disolución de la epoxisulfona (2 mmol) en ácido acético (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se trató con una disolución saturada de bicarbonato de sodio con precaución y a continuación se llevó a pH 9 con una disolución
20 acuosa de sosa 2M. Finalmente se vertió en un embudo de extracción donde se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 mL), los extractos orgánicos se lavaron con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1M y luego con salmuera, luego se secaron (sulfato de sodio), se filtró y se concentró en el rotavapor para dar lugar al correspondiente alcohol.

25

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación enantioselectiva de profenos y fenidatos que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) Síntesis enantioselectiva de una epoxisulfona de fórmula general (I) y/o formas isoméricas de las mismas, mediante la reacción de un epóxido de fórmula general (II) y una sulfona de fórmula general (III), en presencia de un catalizador PTC y una base:



10 Donde:

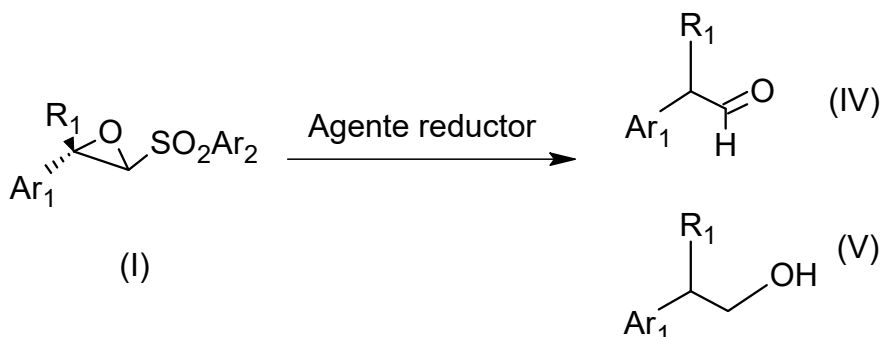
Ar₁ es seleccionado de entre fenilo, i-butilfenilo y 2-piridilo;

Ar₂ es seleccionado de entre fenilo y fenilo sustituido.

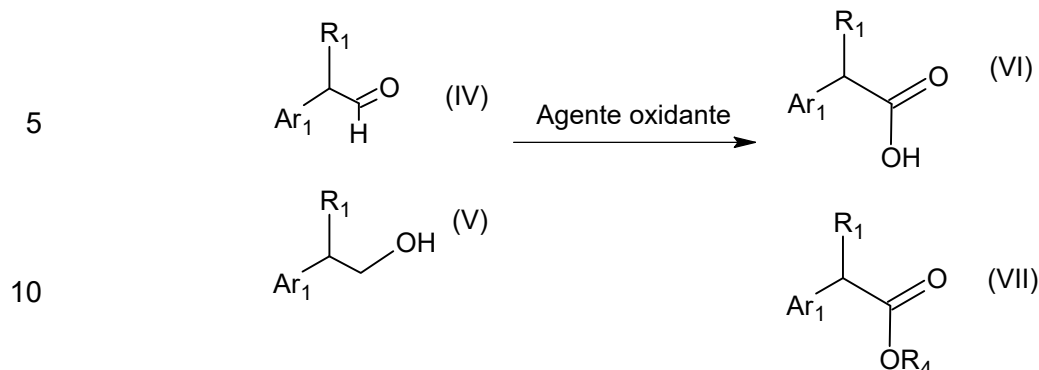
R₁ es seleccionado entre -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -Cl, -Br, -I y 2-piridilo;

15 X es seleccionado entre Cl, Br, e I.

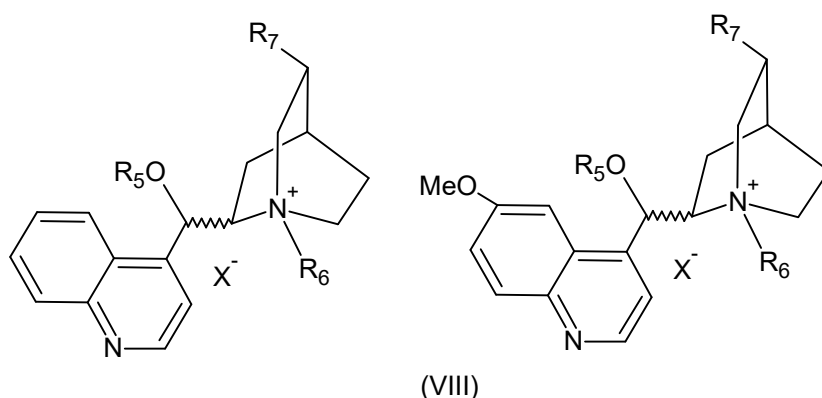
b) reducción de la epoxisulfona de fórmula general (I) obtenida en la etapa a) para obtener el correspondiente aldehído de fórmula general (IV) o alcohol de fórmula general (V), en presencia de un catalizador metálico:



c) oxidación del compuesto obtenido en la etapa b) para dar lugar al profeno de fórmula general (VI) o fenidato de fórmula general (VII):



15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde el catalizador tipo PTC de la etapa a) es un catalizador PTC de fórmula general (VIII):



Donde:

- 20 R_5 es seleccionado de entre -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, Bn, etilo, alilo y vinilo;
 R_6 es seleccionado de entre -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, Bn, etilo, alilo y vinilo;
 R_7 es seleccionado de entre etilo y vinilo;
X es seleccionado de entre Cl, Br, e I;

25 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el catalizador PTC de la etapa a) es seleccionado de entre un catalizador del tipo N-alquil cinchonino, cinchonidinio, quininio y quinidinio.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el agente reductor de la etapa b) es seleccionado de entre NaBH_4 , LiAlH_4 y H_2 .

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el catalizador metálico de la etapa b) es seleccionado de entre Pd/C y Pt/C .

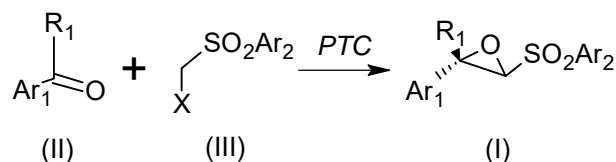
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente oxidante es seleccionado de entre NaClO , H_2O_2 y KMnO_4 .

10

7. Procedimiento para la síntesis enantioselectiva de profenos de fórmula general (VI) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las siguientes etapas:

a) Síntesis enantioselectiva de una epoxisulfona de fórmula general (I) y/o formas isoméricas de las mismas, mediante la reacción de un epóxido de fórmula general (II) y una sulfona de fórmula general (III), en presencia de un catalizador PTC y una base:

15



Donde:

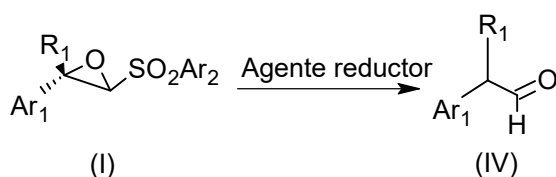
20 Ar_1 es seleccionado de entre fenilo, i-butilfenilo y 2-piridilo;

Ar_2 es seleccionado de entre fenilo y fenilo sustituido.

R_1 es seleccionado entre -H, - CH_3 , - CH_2CH_3 , - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, - OCH_3 , - OCH_2CH_3 , - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, - NHCH_3 , - NHCH_2CH_3 , - $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, - SCH_3 , - SCH_2CH_3 , - $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, -Cl, -Br e -I;

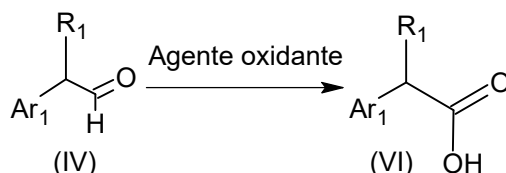
X es seleccionado entre Cl, Br, e I.

25 b) reducción de la epoxisulfona de fórmula general (I) obtenida en la etapa a) para obtener el correspondiente aldehído de fórmula general (IV):



c) oxidación del compuesto obtenido en la etapa b) para dar lugar al profeno de fórmula general (VI):

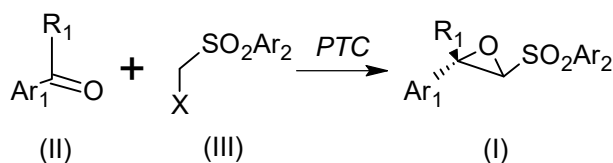
5



8. Procedimiento para la síntesis enantioselectiva de fenidatos de fórmula general (VII) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las siguientes etapas

a) Síntesis enantioselectiva de una epoxisulfona de fórmula general (I) y/o formas isoméricas de las mismas, mediante la reacción de un epóxido de fórmula general (II) y una sulfona de fórmula general (III), en presencia de un catalizador PTC y una base:

15



Donde:

Ar₁ es seleccionado de entre fenilo, i-butilfenilo y 2-piridilo;

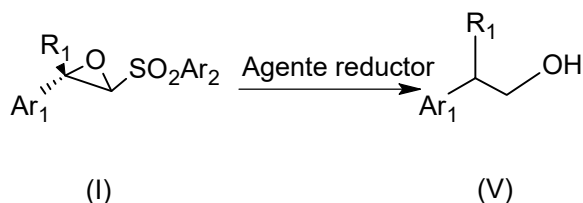
Ar₂ es seleccionado de entre fenilo y fenilo sustituido.

R₁ es seleccionado entre -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂CH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH₂CH₂CH₃, -Cl, -Br, -I y 2-piridilo;

X es seleccionado entre Cl, Br, e I.

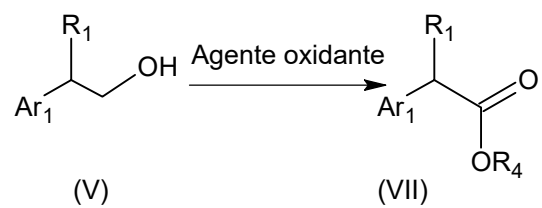
b) reducción de la epoxisulfona de fórmula general (I) obtenida en la etapa a) para obtener el correspondiente alcohol de fórmula general (V):

25



c) oxidación del compuesto de fórmula general (V) obtenido en la etapa b) para dar lugar al fenidato de fórmula general (VII):

5



10