

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 023 951**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 235/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2022** **PCT/EP2022/052022**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2022** **WO22162132**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2022** **E 22703590 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2025** **EP 4284774**

54 Título: **Síntesis novedosa de ácido salcaprózico mediante formación de amida**

30 Prioridad:

29.01.2021 EP 21154303

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2025

73 Titular/es:

NOVO NORDISK A/S (100.00%)
Novo Allé 1
2880 Bagsvaerd, DK

72 Inventor/es:

KROGSGAARD-LARSEN, NIELS;
RAUNKJÆR, MICHAEL;
RISINGER, CHRISTIAN WALTER;
TAANING, ROLF HEJLE y
KOMNATNY, VITALY

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 3 023 951 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

Síntesis novedosa de ácido salcaprózico mediante formación de amida

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un proceso químico mejorado para la fabricación del compuesto ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, que es un compuesto útil en el suministro de agentes biológica y químicamente activos.

Antecedentes

El *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio, a veces denominado 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoato de sodio (SNAC) es un compuesto usado como un agente de suministro de agentes activos químicos y biológicos, tales como productos farmacéuticos a base de proteínas y péptidos que estimulan la biodisponibilidad oral del ingrediente activo biológico.

El documento WO08028859 proporciona un método para producir SNAC a partir del ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico.

El compuesto ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico es, por lo tanto, un intermediario crucial en la fabricación de SNAC.

Las preparaciones generales de ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, se establecen en los documentos WO00/46182 y WO00/59863, y se proporcionan procesos adicionales de fabricación en los documentos US5962710, CN111978193 y CN1446795.

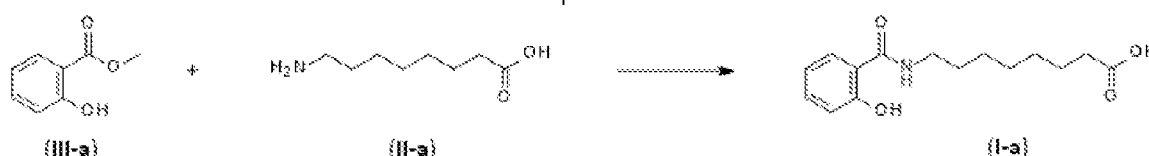
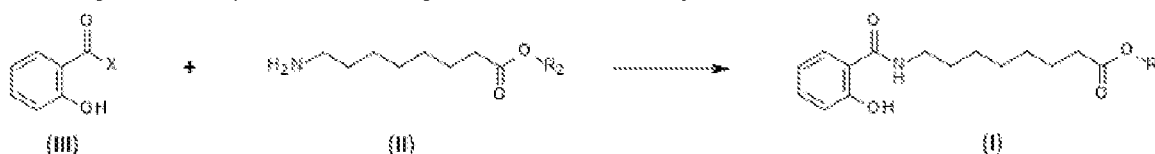
Sin embargo, aún hay margen para mejorar los procesos para la preparación de ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico que idealmente debe ser económicamente eficiente, seguro, sostenible y mejor adaptado para la producción a gran escala.

Resumen

La presente invención proporciona un proceso de fabricación de ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico o un derivado de este. El método es ecológico en relación con los materiales de partida, solventes y/o subproductos de la reacción. Además, o alternativamente, la invención proporciona un medio sostenible y rentable de generar el ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico o un derivado de este adecuado para la escala de producción.

Esto se logra al comenzar a partir de un compuesto de fórmula (II), preferentemente de fórmula (II-a), y hacerlo reaccionar con un compuesto de fórmula (III), preferentemente de fórmula (III-a), para obtener el compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-a), como se representa a continuación y se define en la presente descripción.

La reacción general se representa en los siguientes ESQUEMAS 1 y 2:

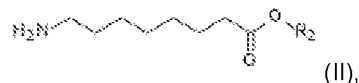


En resumen, se proporciona un método para producir ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico o un derivado de este que comprende la etapa de hacer reaccionar ácido 8-amino caprílico o un derivado de este con un derivado del ácido salicílico.

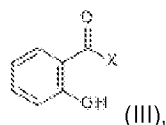
En un primer aspecto de la invención, un método para producir un compuesto de fórmula (I),



en donde R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, Li^+ , Na^+ y K^+ , que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II),



en donde R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, Li^+ , Na^+ y K^+ , y el compuesto de fórmula (III),



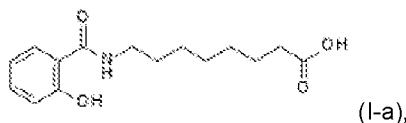
en donde X se selecciona de O-alquilo, O-fenilo, O-bencilo y éster de *N*-hidroxisuccinimida (NHS), se proporciona.

En algunas modalidades, R_1 se elige de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, Li^+ , Na^+ y K^+ .

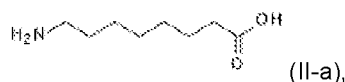
En algunas modalidades, R_2 se elige de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, Li^+ , Na^+ y K^+ .

En algunas modalidades, X se selecciona de O-alquilo, O-fenilo, O-bencilo y NHS.

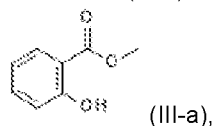
Además, o alternativamente, en un tercer aspecto de la invención, un método para producir un compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-a),



que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II), preferentemente de fórmula (II-a),



y el compuesto de fórmula (III), preferentemente de fórmula (III-a),



se proporciona.

Una ventaja de este proceso para la fabricación del compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-a) es que es económicamente eficiente debido a los materiales de partida disponibles fácilmente. Otra ventaja es que utiliza materiales de partida seguros que hacen que la invención sea muy adecuada para una gran escala de producción. Además, o alternativamente, otra ventaja de la invención es que proporciona medios sostenibles para fabricar el compuesto de fórmula (I), en particular la fórmula (I-a), sin la generación de desechos peligrosos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una configuración de reactor de flujo tapón usada en la síntesis de flujo continuo. El sistema comprende entradas (C) y (E), un punto de conexión (pieza en T) o mezclador (D), bobina del reactor (F), regulador de contrapresión (G) y salida (H). Las unidades pueden conectarse mediante el uso de tubos u otros materiales formadores de canales que permiten el flujo laminar o turbulento. Las dos entradas (C) y (E) puede usarse para inyectar los reactivos o soluciones en (D) para garantizar una mezcla adecuada de componentes.

La Figura 2 muestra una configuración usada para la precipitación y el aislamiento en la síntesis de flujo continuo. La mezcla de reacción (J o salida de H) se mezcla en (K) con base acuosa de (L) y se pasó a través de la bobina del reactor (M) en un CSTR (N) equipado con un agitador. Las soluciones (ácido acuoso) pueden añadirse continuamente a través de la entrada (O). La mezcla de productos resultante se elimina continuamente del CSTR y se transfiere a un filtro o centrífuga (P) para el aislamiento. El producto sólido se lava (Q) antes del secado.

Términos generales

En lo que sigue, las letras griegas pueden representarse por su símbolo o el nombre escrito correspondiente, por ejemplo: α = alfa; β = beta; ϵ = épsilon; γ = gamma; ω = omega; etc. Además, la letra griega de μ puede representarse por "u", por ejemplo, en μl = ul, o en μM = uM.

A menos que se indique de otra forma, los términos presentados en forma singular generalmente también incluyen la situación plural.

El término "compuesto" se usa en la presente descripción para referirse a una entidad molecular, y por lo tanto, los "compuestos" pueden tener diferentes elementos estructurales además del elemento mínimo definido para cada compuesto o grupo de compuestos.

También se describen en la presente descripción compuestos y métodos en los que los términos abiertos como "comprende" y "que comprende" se reemplazan con términos cerrados tales como "consiste en", "que consiste de" y similares.

Cuando la forma plural se usa para compuestos, materiales de partida, intermediarios, sales y similares, esto pretende significar uno (preferido) o más compuesto(s), sal(es), intermediario(s) o similares, donde se usa el artículo singular o indefinido ("un", "una"), esto no pretende excluir el plural, pero solo significa preferentemente "uno".

El nombre del compuesto ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico puede usarse intercambiable con el nombre ácido *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico

El nombre del compuesto *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC) puede usarse indistintamente con el nombre de 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoato de sodio.

El alquilo se define como un resto de carbono lineal o ramificado (uno o, si se desea y es posible, más veces), y es especialmente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, preferentemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, con mayor preferencia alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En una alternativa, lo mismo se describe por $-\text{C}_{1-7}$, $-\text{C}_{1-6}$ y $-\text{C}_{1-4}$.

Los términos " $\text{C}_1\text{-C}_7$ " y " $\text{C}_1\text{-C}_6$ " respectivamente, definen un resto con hasta y que incluye un máximo de 7 o 6 respectivamente, átomos de carbono, dicho resto es ramificado (una o más veces) o de cadena recta y se une a través de un carbono terminal o no terminal. Ejemplos no limitativos de alquilos son metilo, etilo, *n*-propil, *iso*-propil, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, *iso*-pentilo, 1-etilpropilo, 1-metil-*iso*-butilo, 1,1-dimetilpropilo, *terc*-pentilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término fenilo se refiere al grupo de arilos que se deriva de un hidrocarburo aromático, tal como hidrocarburos C_6 y (R)-hidrocarburos C_6 , en donde R es un sustituyente tal como, pero sin limitarse a, alquilo, fenilo, NO_2 , NH_3^+ , CF_3 , CCl_3 , CHO, C(O)alquilo, COOH, C(O) NH_2 , SO_3H , CN, F, Cl, Br, I, NHC(O)alquilo, NHC(O)fenilo, NH_2 , OH.

El término bencilo se refiere a fenil- CH_2 -. El término carboxilo se refiere a $-\text{CO}_2\text{H}$. El término fenol se refiere a un anillo de benceno unido directamente a un grupo hidroxilo ($-\text{OH}$).

El término metal es tal como metales alcalinos, por ejemplo sodio, potasio, litio o magnesio o calcio.

El halo o halógeno es preferentemente fluoro, cloro, bromo o yodo, con la máxima preferencia cloro, bromo o yodo.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos en forma libre y en forma de sus sales, cualquier referencia a "compuestos", "materiales de partida" y "intermediarios" en la presente descripción también debe entenderse como referida a una o más sales de ese compuesto, material de partida o intermediario.

Las sales pueden formarse donde los grupos formadores de sales, tales como grupos básicos o ácidos, están presentes y pueden existir en forma disociada al menos parcialmente, por ejemplo, en un intervalo de pH de 2 a 12 en soluciones acuosas o mezclas de agua y solventes orgánicos, o pueden aislarse especialmente en forma sólida, especialmente cristalina. Tales sales se forman, por ejemplo, con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos o cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente descripción con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo, amino). Las sales inorgánicas adecuadas son, por ejemplo, pero sin limitarse a, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico. Las sales orgánicas adecuadas son, por ejemplo, pero sin limitarse a, sales carboxílicas que contienen grupos tales como ácido acético. En presencia de grupos cargados negativamente, tales como un grupo

carboxi, también pueden formarse sales con bases, por ejemplo, sales de amonio o metales, tales como, pero sin limitarse a, sales de sodio, magnesio, potasio o calcio. Cuando un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, cualquiera de los compuestos y compuestos intermediarios mencionados en la presente descripción también puede formar sales internas tales como iones zwitteriónicos.

El término "grupo protector" comprende cualquier grupo que es capaz de proteger reversiblemente una funcionalidad, tal como una funcionalidad de nitrógeno o carboxilo. Los grupos protectores adecuados se usan convencionalmente y se describen, por ejemplo, en capítulos relevantes de libros de referencia estándar tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York, 1973. Los grupos protectores de nitrógeno comprenden cualquier grupo que pueda proteger de forma reversible una funcionalidad de nitrógeno, preferentemente grupos protectores de amina y/o amida. Los grupos protectores de carboxilo pueden ser cualquier grupo conocido en la técnica, especialmente alquilo C₁-C₆, tal como etilo o metilo o arilo C₆-C₁₀-alquilo-C₁-C₆, tal como bencilo.

Descripción

La presente invención proporciona un proceso de fabricación del compuesto ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico mediante el uso de un enfoque ecológico en relación con los materiales de partida, solventes y/o subproductos de la reacción, mediante el uso de productos químicos fácilmente disponibles y/o condiciones de reacción suaves y la generación de desechos menos peligrosos. Además, o alternativamente, la presente invención proporciona un medio rentable y sostenible para generar el compuesto de fórmula (I), en particular de fórmula (I-a), bien adecuado para la escala de producción.

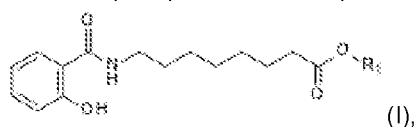
Esto se logra al comenzar a partir de un compuesto de fórmula (II), preferentemente de fórmula (II-a), y hacerlo reaccionar con un compuesto de fórmula (III), o una sal, éster, solvato, complejo u otro derivado de este, preferentemente de fórmula (III-a), para obtener el compuesto de fórmula (I), o una sal, éster, solvato, complejo u otro derivado de este, preferentemente de fórmula (I-a), como se representa a continuación y se define en la presente descripción.

Reactivos y productos

La reacción o el método como se expuso anteriormente, puede dividirse en un procedimiento de síntesis y un procedimiento de precipitación. Para el procedimiento de síntesis, pueden usarse diferentes reactivos para obtener el producto deseado, tal como un compuesto de fórmula (I). La parte de síntesis del método también se denomina reacción.

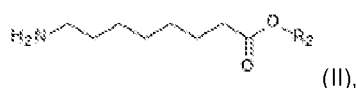
Se proporciona un método para producir ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico o un derivado de este que comprende la etapa de hacer reaccionar ácido 8-amino caprílico o un derivado de este con salicilato de metilo o un derivado de este.

En un primer aspecto de la invención, un método para producir un compuesto de fórmula (I),

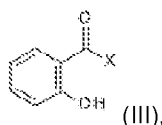


en donde R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, Mg²⁺, Ca²⁺, Li⁺, Na⁺ y K⁺,

que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II),



en donde R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, Mg²⁺, Ca²⁺, Li⁺, Na⁺ y K⁺, y el compuesto de fórmula (III),



en donde X se selecciona de O-alquilo, O-fenilo, O-bencilo y éster de N-hidroxisuccinimida (NHS), se proporciona.

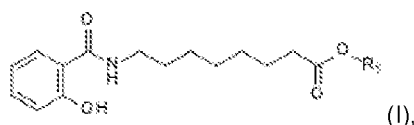
En una modalidad de la invención, un compuesto de fórmula (I) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (II). En otra modalidad de la invención, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III), para obtener el compuesto de fórmula (I).

En otra modalidad de la invención, el compuesto de fórmula (II) se usa para obtener el compuesto de fórmula (I).

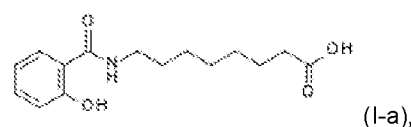
En otra modalidad de la invención, el compuesto de fórmula (III) se usa para obtener el compuesto de fórmula (I).

5 En otra modalidad de la invención, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (I).

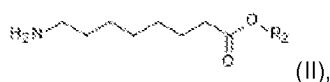
Además, o alternativamente, en un tercer aspecto de la invención, un método para producir un compuesto de fórmula (I),



15 en donde R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, Mg^{2+} , Ca^{2+} , Li^+ , Na^+ y K^+ , preferentemente de fórmula (I-a),



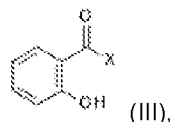
que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II),



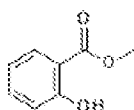
25 en donde R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, Mg^{2+} , Ca^{2+} , Li^+ , Na^+ y K^+ , preferentemente de fórmula (II-a),



35 y el compuesto de fórmula (III),



40 en donde X se selecciona de O-alquilo, O-fenilo, O-bencilo y NHS, preferentemente de fórmula (III-a),



(III-a), se proporciona.

50 En una modalidad de la invención, el compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-a), se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (II), preferentemente de fórmula (II-a). En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (II), preferentemente de fórmula (II-a), se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III), preferentemente de fórmula (III-a), para obtener el compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-a).

55 En otra modalidad de la invención, el compuesto de fórmula (I-a) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (II-a). En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (II-a) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III-a) para obtener el compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-a).

60 En otra modalidad de la invención, el compuesto de fórmula (II), preferentemente de fórmula (II-a) se usa para obtener el compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-a).

En otra modalidad de la invención, el compuesto de fórmula (III), preferentemente de fórmula (III-a) se usa para obtener el compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-a).

En otra modalidad de la invención, el compuesto de fórmula (II-a) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (III-a), para obtener el compuesto de fórmula (I-a).

En algunas modalidades de la invención, R_1 puede seleccionarse del grupo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, Li^+ , Na^+ y K^+ . En algunas modalidades, R_2 puede seleccionarse del grupo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, Li^+ , Na^+ y K^+ . En algunas modalidades, R_1 y R_2 se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, Li^+ , Na^+ y K^+ . En algunas modalidades de la invención, R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo y bencilo. En algunas modalidades de la invención, R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo y bencilo. En algunas modalidades de la invención, R_1 es hidrógeno o K^+ . En algunas modalidades de la invención, R_2 es hidrógeno o K^+ . En algunas modalidades de la invención, R_1 y R_2 son hidrógeno o K^+ . En algunas modalidades, R_1 es hidrógeno. En algunas modalidades, R_2 es hidrógeno. En algunas modalidades, R_1 y R_2 son hidrógeno. En algunas modalidades, R_1 es K^+ . En algunas modalidades, R_2 es K^+ .

En algunas modalidades, X se selecciona del grupo de O-alquilo, O-fenilo, O-bencilo y NHS. En algunas modalidades, X es O-alquilo, tal como O- C_{1-6} , O- C_{1-5} , O- C_{1-4} o O- C_{1-3} . En algunas modalidades, X es O-alquilo, tal como O-metilo u O-etilo. En algunas modalidades, X es O-metilo.

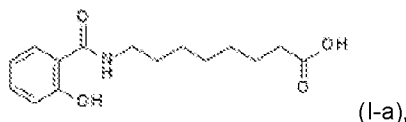
Además, o alternatively, el compuesto de fórmula (III), puede comprender modificaciones, tales como un sustituyente en el grupo aromático, que no participa en la reacción y puede eliminarse después de la reacción, de manera que el resultado de la reacción es el mismo que sin la modificación.

Además, o alternatively, el compuesto de fórmula (III), puede incluir una modificación del grupo hidroxilo del fenol, en donde la modificación, tal como por ejemplo un grupo protector, puede convertirse en el grupo hidroxilo después de la reacción, de manera que el resultado de la reacción es el mismo que sin la modificación.

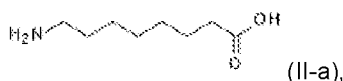
Además, o alternatively, en otra modalidad, se proporciona un método para producir un compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-a), que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II), preferentemente de fórmula (II-a), y el compuesto de fórmula (III), preferentemente de fórmula (III-a).

En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (II) es Ácido 8-amino caprílico (II-a). En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (III) es salicilato de metilo (III-a).

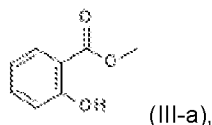
En una modalidad, un método para producir un compuesto de fórmula (I-a),



que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II-a),



y el compuesto de fórmula (III-a),

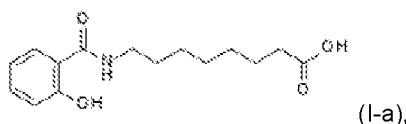


se proporciona.

Base

Para realizar la parte de síntesis de la reacción o el método, pueden usarse diferentes bases conocidas en la técnica. En una modalidad de la invención, la reacción ocurre en presencia de una base. En una modalidad de la reacción, el compuesto de fórmula (II), preferentemente la fórmula (II-a) y el compuesto de fórmula (III), preferentemente el compuesto (III-a) se hace reaccionar con una base.

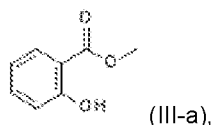
Además, o alternatively, en otra modalidad, un método para producir un compuesto de fórmula (I-a),



que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II-a),



y el compuesto de fórmula (III-a),



con una base, se proporciona.

En algunas modalidades de la invención, la base se selecciona del grupo de NH_2 -alquilo, $\text{NH}(\text{alquilo})_2$, $\text{N}(\text{alquilo})_3$, H_2N -alquilo- NH_2 , piperidina, pirrolidina, azepano, azocano, metal-OH, metal-O-alquilo, NaH, LiH, KH, Li-N(alquilo) $_2$, alquilo de Li. En otra modalidad, la base es un metal-O-alquilo. En otra modalidad, la base es metóxido de potasio, KOMe.

Solventes

La reacción como se describió anteriormente puede realizarse en una solución mediante el uso de un solvente para disolver los reactivos, es decir, los compuestos de fórmula (II) y fórmula (III). Pueden usarse diferentes solventes conocidos en la técnica en dependencia de las condiciones de reacción específicas.

En una modalidad de la invención, se proporciona un método para producir ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico o un derivado de este que comprende la etapa de hacer reaccionar ácido 8-amino caprílico o un derivado de este con salicilato de metilo o un derivado de este, en donde la reacción ocurre en solución.

Además, o alternativamente, en otra modalidad de la invención, el método comprende mezclar una solución del compuesto de fórmula (II), preferentemente de fórmula (II-a) con una solución del compuesto de fórmula (III), preferentemente fórmula (III-a).

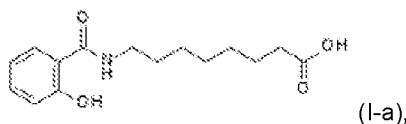
En algunas modalidades, el solvente es prótico o aprótico, o una mezcla de estos.

En algunas modalidades, el solvente se selecciona del grupo de alcoholes, nitrometano, acetonitrilo, DMSO, sulfolano, DMF, NMP, cetonas, solventes halogenados, solventes a base de éster, éteres e hidrocarburos, y mezclas de estos. En algunas modalidades, el solvente se selecciona del grupo de alcoholes, tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y DMSO o DMF, y mezclas de estos. En algunas modalidades, el solvente es metanol.

Procedimiento de precipitación y aislamiento

Como se describió anteriormente, la reacción o el método pueden dividirse en un procedimiento de síntesis y un procedimiento de precipitación. Posteriormente al procedimiento de síntesis, pueden usarse diferentes enfoques para precipitar y aislar el compuesto deseado de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-a).

En una modalidad, un método para producir un compuesto de fórmula (I-a),

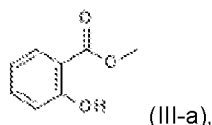


que comprende las etapas de

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II-a),



y el compuesto de fórmula (III-a),



obtener el compuesto de fórmula (I-b),



como intermediario,

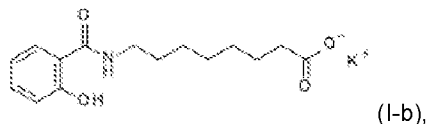
b) obtener el compuesto de fórmula (I-a), se proporciona.

En una modalidad, el ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, un derivado de este, o el compuesto de fórmula (I), se obtiene mediante precipitación.

En algunas modalidades, la purificación del compuesto de fórmula (I), ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico o un derivado de este se realiza en modo por lotes o mediante precipitación continua.

En una modalidad de los métodos descritos en la presente descripción, se forma un intermediario, tal como una sal de ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico.

En una modalidad, el compuesto de fórmula (I-b),



se forma como un intermediario en la reacción.

En una modalidad, la reacción o el método pueden comprender una etapa de precipitación para obtener el compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-a). En una modalidad, el compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-a), se forma por precipitación a partir de agua o de una mezcla de agua y un solvente orgánico. En una modalidad, el compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (I-a), se forma por precipitación a partir de agua o de una mezcla de agua y un solvente orgánico a pH < 7. En una modalidad, el pH es < 6. En una modalidad, el pH es < 5. En una modalidad, el pH es < 4.

En una modalidad, la precipitación comprende las etapas de

- a) añadir una base acuosa y/o
- b) reducir el pH con un ácido acuoso.

En una modalidad, la base acuosa se añade a la solución que comprende la sal intermedia. En una modalidad, la base acuosa es hidróxido de potasio, KOH.

En algunas modalidades, la precipitación y purificación pueden realizarse ya sea en modo por lotes o mediante precipitación continua.

En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I-a), ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico o un derivado de este se recoge en modo continuo en el tubo de salida. En algunas modalidades, el ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico o un derivado de este se aísla por filtración.

Equipos

La reacción como se expone anteriormente puede realizarse mediante el uso de varios tipos de procesos y equipos conocidos en la técnica.

En algunas modalidades, la reacción se realiza en modo por lotes. En algunas modalidades, la reacción se realiza como un proceso continuo.

En algunas modalidades, el método se realiza en modo por lotes. En algunas modalidades, el método se realiza como un proceso continuo.

El término "modo por lotes" como se usa en la presente descripción significa un proceso en donde los intermediarios y productos se manejan en operaciones unitarias discretas que proporcionan intermediarios y productos en cantidades discretas.

El término "proceso continuo" como se usa en la presente descripción significa una serie de operaciones unitarias discretas en donde la salida de una operación unitaria es la entrada de la siguiente operación unitaria sin interrupción.

En algunas modalidades, el método se realiza como un proceso continuo en un reactor de flujo tapón (PFR), tal como una bobina del reactor. En algunas modalidades, la reacción se realiza en una bobina del reactor. En una modalidad, se usa un tubo de teflón como bobina del reactor. En algunas modalidades, al menos un reactor de tanque agitado continuo (CSTR) se coloca antes o después de la bobina del reactor.

En algunas modalidades, el método se realiza como un proceso continuo que comprende al menos las etapas de mezclar en una bobina del reactor una solución de ácido 8-amino caprílico con una solución de salicilato de metilo.

En algunas modalidades, el método se realiza como un proceso continuo que comprende al menos una etapa de mezcla en una bobina del reactor de una solución del compuesto de fórmula (II), preferentemente de fórmula (II-a) y KOMe con una solución del compuesto de fórmula (III), preferentemente de fórmula (III-a).

En algunas modalidades, el método se realiza como un proceso continuo que comprende al menos una etapa de mezcla en una bobina del reactor de una solución de ácido 8-amino caprílico y KOMe con una solución de salicilato de metilo.

La conversión adecuada del reactivo y la formación del producto en un proceso de flujo continuo se controla mediante la concentración de reactivos, la relación entre las velocidades de flujo de reactivos, el tiempo de residencia, la temperatura y la presión.

Condiciones de reacción

La reacción como se expone anteriormente puede realizarse mediante el uso de varias condiciones de reacción conocidas en la técnica, que pueden optimizarse para cada reacción específica y variar en dependencia de los reactivos, base, solvente y equipo específicos usados por el experto en la técnica. Como se describió anteriormente, la reacción o el método pueden realizarse ya sea en modo por lotes o como un proceso continuo. Como se describe en la presente descripción, los dos reactivos (un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III) se combinan en una modalidad en solución para formar una mezcla de reacción. En algunas modalidades de la invención, la reacción tiene lugar a una temperatura de 20 °C a 160 °C.

En alguna modalidad, la mezcla de reacción se calienta a reflujo. En algunas modalidades de la invención, la reacción tiene lugar a una temperatura de 50 °C a 100 °C. En algunas modalidades, la reacción tiene lugar a una temperatura de 50 °C a 90 °C. En algunas modalidades, la reacción tiene lugar a una temperatura de 60 °C a 90 °C. En algunas modalidades de la invención donde la reacción o el método se realiza en modo por lotes, la reacción tiene lugar bajo una atmósfera inerte, tal como bajo una atmósfera de nitrógeno (N₂).

En algunas modalidades donde la reacción o el método se realiza en un sistema de flujo, la temperatura de la bobina del reactor está en el intervalo de 20 °C a 180 °C. En algunas modalidades, la temperatura de la bobina del reactor está en el intervalo de 100 °C a 180 °C. En algunas modalidades, la temperatura de la bobina del reactor está en el intervalo de 100 °C a 150 °C. En algunas modalidades, la temperatura de la bobina del reactor está en el intervalo de 120 °C a 150 °C. En algunas modalidades, la temperatura de la bobina del reactor está en el intervalo de 110 °C a 130 °C. En algunas modalidades, la temperatura de la bobina del reactor es al menos 100 °C, tal como 120 °C.

En algunas modalidades, la presión de la bobina del reactor está en el intervalo de 5 bar a 50 bar. En algunas modalidades, la presión de la bobina del reactor está en el intervalo de 10 bar a 25 bar. En algunas modalidades, la presión de la bobina del reactor está en el intervalo de 10 bar a 20 bar. En algunas modalidades, la presión de la bobina del reactor está en el intervalo de 10 bar a 15 bar. En algunas modalidades, la presión de la bobina del reactor es de 12 bar.

El término "tiempo de residencia" usado en la presente descripción se define como el volumen del reactor dividido por el régimen de flujo.

En algunas modalidades, el tiempo de residencia en la bobina del reactor está en el intervalo de 2 minutos a 120 minutos. En algunas modalidades, el tiempo de residencia en la bobina del reactor está en el intervalo de 20 minutos a 90 minutos. En algunas modalidades, el tiempo de residencia en la bobina del reactor está en el intervalo de 20 minutos a 60 minutos. En algunas modalidades, el tiempo de residencia en la bobina del reactor está en el intervalo de 20 minutos a 40 minutos. En algunas modalidades, el tiempo de residencia es de 60 min. En algunas modalidades, el tiempo de residencia en la bobina del reactor es de 30 minutos. En algunas modalidades, el tiempo de residencia es de 15 min.

En algunas modalidades, el ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico o un derivado de este se recoge en un modo continuo. En algunas modalidades, la purificación de ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico o un derivado de este se realiza en modo por lotes o mediante precipitación continua.

En algunas modalidades, el producto se precipita a partir de agua, solvente orgánico o de una mezcla de agua y un solvente orgánico. En algunas modalidades, el producto se precipita a partir de agua o de una mezcla de agua y un

solvente orgánico a pH < 7. En algunas modalidades, el producto se precipita a partir de agua o de una mezcla de agua y un solvente orgánico a pH < 6. En algunas modalidades, el producto se precipita a partir de agua o de una mezcla de agua y un solvente orgánico a pH < 5. En algunas modalidades, el producto se precipita a partir de agua o de una mezcla de agua y un solvente orgánico a pH < 4.

N-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC) y composiciones que comprenden SNAC

El *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC) es un excipiente usado en composiciones farmacéuticas para mejorar la biodisponibilidad de un ingrediente farmacéutico activo, tal como agentes activos químicos y biológicos, tales como productos farmacéuticos a base de proteínas y péptidos. El SNAC puede prepararse a partir de ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico mediante métodos conocidos en la técnica.

La invención en un aspecto adicional se refiere a un método para producir *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC), que comprende una etapa de producción de un compuesto de fórmula (I), tal como ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico como se describe en la presente descripción.

En una modalidad, el método comprende

- a) producir un compuesto de fórmula (I), tal como ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico como se describe en la presente descripción y
- b) producir *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC), mediante el uso del compuesto de fórmula (I), tal como ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, obtenido en a).

En una modalidad, el método comprende las etapas de;

- a) producir un compuesto de fórmula (I), tal como ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico como se describe en la presente descripción y
- b) mezclar un compuesto de fórmula (I), tal como ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, obtenido en a) con 2-propanol e hidróxido de sodio acuoso y
- c) precipitar *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC) a partir de la mezcla de b).

La invención en un aspecto adicional se refiere a un método para producir una composición farmacéutica sólida, que comprende las etapas de;

- a) producir un compuesto de fórmula (I), tal como ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico como se describe en la presente descripción,
- b) producir *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC) mediante el uso del compuesto de fórmula (I), tal como ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, obtenido en a) y
- c) preparar dichas composiciones farmacéuticas sólidas mediante el uso del *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio obtenido en la etapa b).

Ejemplos

Lista de abreviaturas

ac.	Acuoso
Ac	Acetilo
8-AOA	Ácido 8-amino caprílico, ácido 8-amino octanoico
BPR	Regulador de contrapresión
CSTR	Reactor de tanque agitado continuo
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etilo
eq.	Equivalente(s)
h	Hora(s)
HESI	Ionización por electropulverización calentada
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
HR	Alta resolución
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propilo
LC-MS	Espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
Me	Metilo
MeSA	Salicilato de metilo
min	Minuto(s)
NHS	éster de <i>N</i> -hidroxisuccinimida
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
NMR	Resonancia magnética nuclear

<i>n</i> -Pr	Propilo normal
PFR	Reactor de flujo tapón
Q-NMR	Resonancia magnética nuclear cuantitativa
SA	Ácido salicílico

En la cita de datos de NMR, se usan las siguientes abreviaturas:

s	singlete
d	doblete
t	triplete
q	cuarteto
quint.	quinteto
m	multiplete

Tenga en cuenta que en los Ejemplos, los números de compuestos, tales como el Quím. 1, son diferentes de los números que representan los compuestos en la descripción y en las reivindicaciones, tales como (I) o (II), solo para aclarar paradigmáticamente.

Métodos generales de preparación

La síntesis de ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico se ha realizado de dos maneras diferentes, ya sea a través de un procedimiento por lotes (partes A1 y A2 descritas en el Método A) o a través de un proceso de flujo continuo (partes B1 y B2 descritas en el Método B) o una combinación de los procedimientos descritos en el Método A y B

Configuración del reactor de flujo tapón

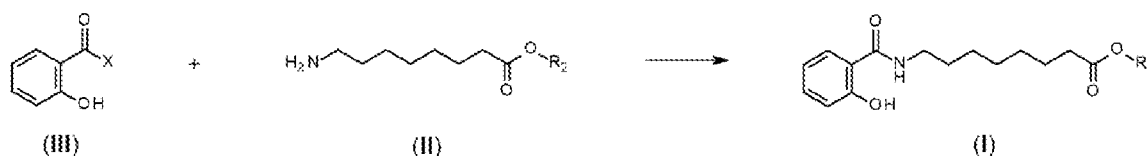
Para la reacción realizada como un proceso de flujo continuo, se usa una configuración de reactor de flujo tapón.

La Figura 1 muestra una configuración de reactor de flujo tapón usada en la síntesis de flujo continuo (Parte B1 del método B descrito más abajo).

La Figura 2 muestra una configuración usada para la precipitación y el aislamiento en la síntesis de flujo continuo (Parte B2 del método descrito en B más abajo).

Método general A para el procedimiento por lotes:

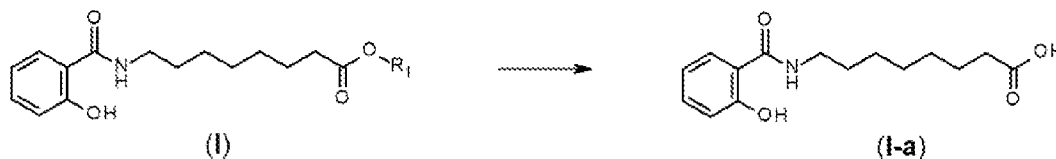
Parte A1 – Síntesis:



El derivado 8-AOA (Compuesto II, 1,00 eq.) se suspendió en una solución de base (3,20 eq.) y solvente orgánico bajo una atmósfera de nitrógeno (N₂). La mezcla se calentó a una temperatura apropiada y se añadió derivado de ácido salicílico (SA) (Compuesto III, 1,25 eq.) en una porción. La mezcla se agitó a esta temperatura hasta que se obtuvo un rendimiento satisfactorio del compuesto (I) mediante IPC (HPLC).

La mezcla de productos se procesó adicionalmente mediante el uso de ya sea el Método A2 o el Método B2 (ver descripciones más abajo).

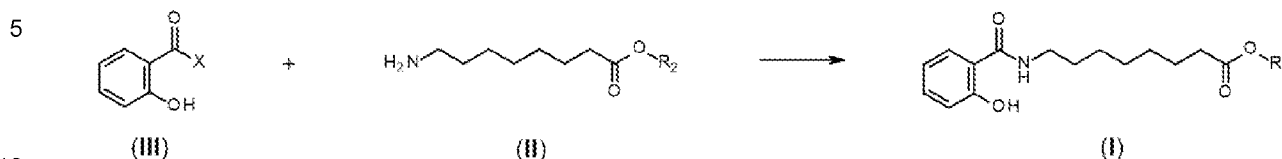
Parte A2 – Precipitación y aislamiento:



La temperatura de la mezcla de producto de cualquiera de los métodos A1 o B1 se ajustó a una temperatura apropiada y se añadió agua Milli-Q a la mezcla. En los casos donde fue necesario un cambio de solvente para facilitar la precipitación, la mezcla se añadió agua, se concentró al vacío, y se añadió el solvente orgánico previsto seguido de ajuste de temperatura antes de la precipitación. El valor de pH se ajustó mediante el uso de un compuesto precipitante ácido acuoso (I-a). La suspensión resultante se filtró y el sólido aislado se lavó sucesivamente con agua Milli-Q. Después del secado crudo en un filtro, el compuesto deseado se secó a 40 °C hasta peso constante.

Método general B para el proceso de flujo continuo:

Parte B1 – Síntesis de flujo:



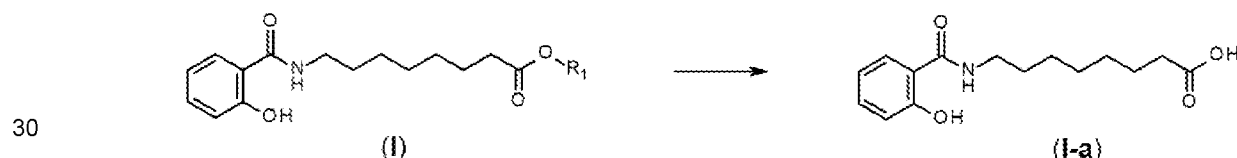
La síntesis del compuesto (I) mediante el uso de procesamiento continuo se realizó en una bobina del reactor (F). El equipo se ensambló mediante el uso de tubos de teflón. La bobina del reactor (F) se emergió en un baño de aceite.

15 El derivado de 8-BOA (II) (1,00 eq.) disuelto en base (2,5 eq.) y solvente se mezclaron en un recipiente de alimentación y se calentó a una temperatura apropiada. La mezcla entró al sistema a través de la entrada (C) y se mezcló con ácido salicílico (SA) derivado (III) (1,10 eq.) a través de la entrada (E) en una pieza en T (D) a la temperatura adecuada antes de pasar a través de la bobina del reactor (F) a la temperatura de reacción con un tiempo de residencia apropiado que permite una formación suficiente del producto. Se instaló un regulador de contrapresión (G) para mantener una presión constante en el sistema.

20

El compuesto (I) se recogió después a través de la salida (H) para su posterior procesamiento mediante el uso del Método A2 o el Método B2.

Parte B2 – Precipitación y aislamiento por flujo:



La síntesis del compuesto (I) mediante el uso de procesamiento continuo se realizó en una bobina del reactor (M). El equipo se ensambló mediante el uso de tubos de teflón. La bobina del reactor (M) usado para la hidrólisis del exceso de derivado de ácido salicílico (SA) se introdujo en un baño de aceite.

35

La mezcla de reacción (1 eq.) obtenida de cualquiera de los métodos A1 o B1 entró en el sistema a través de la entrada (J) y se mezcló con base acuosa (2,70 eq.) que entra en el sistema a través de la entrada (L) en una pieza en T (K). La mezcla se pasó a través de la bobina del reactor (M) a una temperatura apropiada y se recogió en un CSTR (N) permitir un tiempo de retención suficiente. Al CSTR se añadió continuamente ácido acuoso a través de la entrada (O) mantener el pH deseado. La suspensión resultante se transfirió a un filtro (P) y el producto crudo se aisló mediante filtración. El sólido aislado se lavó sucesivamente con agua Milli-Q a través de la entrada (Q). Después del secado crudo en el filtro, el producto se secó a 40 °C hasta que se logró el peso constante.

40

45 Caracterización

Espectroscopía de NMR

La medición de NMR se realizó en un aparato Bruker AV neo de 400 MHz equipado con una criosonda BBO de 5 mm. El espectro se registró a 298 K mediante el uso de 32 barridos para protones, un tiempo de retardo (D1) de 5 s y un pulso de 30 grados para crear magnetización observable.

50

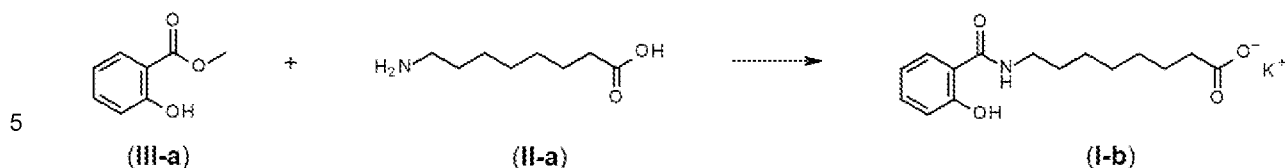
LC-MS

La muestra se disolvió en MeCN acuoso (50:50 MeCN:agua MilliQ, 0,01 mg/ml) y después se sometió a HR LC-MS. El análisis se realizó en un Q Exactive plus (ThermoFischer) equipado con una fuente HESI. La fuente de iones se operó en el modo de iones positivos mediante el escaneo de 95-700 Daltons con una resolución de 70 000. Se usó nitrógeno como envoltura y gases auxiliares. La MS/MS se realizó mediante activación HCD mediante el uso de un ancho de aislamiento de 4,0 m/z y energía de colisión escalonada normalizada de 15, 30, 45.

55

60 Ejemplo 1: Síntesis por lotes de 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoato de potasio (I-b) mediante el uso del Método A1:

65



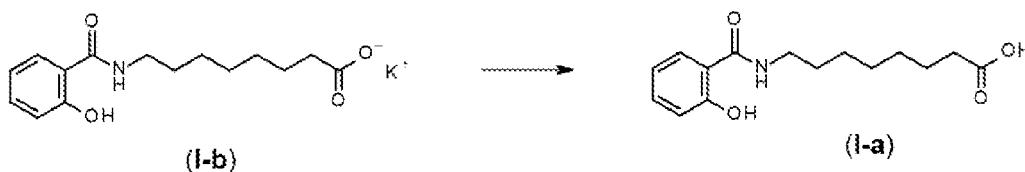
Procedimiento 1:

10 Se pesaron 8-AOA (II-a) (1000 g, 6,15 mol (ensayo corregido), 1,00 eq.) en un reactor de 20 l y se almacenaron durante la noche (18 h) en una atmósfera de N₂. El sólido se suspendió en KOMe al 25 % en MeOH (4,00 l, 13,5 mol, 2,20 eq.) y se transfirió a un nuevo reactor (reactor 2). El reactor 1 se lavó con KOMe al 25 % en MeOH (1,82 l, 6,16 mol, 1,00 eq.) y la suspensión resultante se transfirió al reactor 2. La mezcla se calentó a 40 °C y se añadió MeSA (III-a) (1,00 l, 7,69 mol, 1,25 eq.) durante el transcurso de 2 min. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó en una atmósfera de N₂ durante 23 horas mientras la reacción se monitoreaba por HPLC. Se encontró que el rendimiento del compuesto (I-b) fue del 95 % medido por HPLC (basado en MeSA, SA y el compuesto (I-b)).

Procedimiento 2:

20 8-AOA (II-a) (1000 g, 6,28 mol, 1,00 eq.) se suspendió en una solución de KOMe al 25 % en MeOH (3,00 l, 10,17 mol, 1,62 eq.) en un reactor de 30 l bajo una atmósfera de N₂. Se añadió un 25 % adicional de KOMe en MeOH (2,94 l, 9,92 mol, 1,58 eq.). La mezcla se calentó a 40 °C y se añadió MeSA (III-a) (1,02 l, 7,69 mol, 1,25 eq.) durante el transcurso de 2 min. La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó en una atmósfera de N₂ durante 23 horas mientras la reacción se monitoreaba por HPLC. Se encontró que el rendimiento del compuesto (I-b) fue del 94 % medido por HPLC (basado en MeSA, SA y el compuesto (I-b)).

Ejemplo 2: Precipitación por lotes de ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico (I-a) mediante el uso del Método A2:



Procedimiento 1:

40 La temperatura del producto del método A1 se redujo a 50 °C y se añadió agua Milli-Q (8,15 l) durante el transcurso de 5 min. La mezcla se transfiere a un contenedor adecuado (20 l) y se concentra al vacío. Presión: 95-160 mBar, Temperatura del agua: 50 °C) a un volumen de 8,0 l. La mezcla se transfirió a un reactor de 20 l y se añadió *i*-PrOH (2,37 l, 30 % del volumen total). A temperatura ambiente (temperatura de la camisa: 25 °C), el valor de pH se ajustó de pH 13,3 a 3,2 mediante el uso de ácido clorhídrico concentrado (1,75 l) durante el transcurso de 40 min. La mezcla se agitó durante la noche (18 h) a 25 °C en una atmósfera de N₂. El precipitado se filtró a través de un embudo de Büchner (d: 24 cm, h: 12 cm) en < 1 min. El reactor se lavó con agua Milli-Q (900 ml), que también se pasó por el filtro. El lavado de precipitado se suspendió en agua Milli-Q y se filtró 3 veces (3 x 5,0 l de agua) seguido de un secado crudo en el filtro, mientras se continuaba la succión durante 2 h. El precipitado se transfirió a una bandeja y se secó durante 18 h a 40 °C y durante 72 h a 21 °C para producir el compuesto (I-a) (1643 g, 95 %) como un sólido ligeramente blanquecino.

50 En un flujo de trabajo combinado mediante el uso del Método A1 (Ejemplo 1, procedimiento 1) + Método A2 (Ejemplo 2, procedimiento 1), se obtuvo un rendimiento total de 95 % de compuesto (I-a).

Procedimiento 2:

55 La temperatura del producto del método A1 se redujo a 50 °C y se añadió agua Milli-Q (1,95 l) durante el transcurso de 10 min. La mezcla se agitó durante 5 horas a 50 °C hasta que la HPLC muestra una conversión satisfactoria del exceso de MeSA a ácido salicílico. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción cruda se diluyó mediante la adición de una mezcla de agua (1,70 l) y MeOH (3,25 l) antes de que el valor de pH se ajustara de pH 13,5 a 3,2 mediante el uso de HCl conc. HCl (1,80 l) durante el transcurso de 90 min. La mezcla se agitó durante la noche (18 h) después de una adición adicional de agua (0,12 l) a 25 °C bajo una atmósfera de N₂. El precipitado se filtró a través de un embudo Büchner. La torta de filtración se volvió a suspender, se transfirió al reactor y se trituró con una mezcla de agua/MeOH = 1:1 (% p/p) (8,50 l). La suspensión se filtró a través de un embudo Büchner. La torta de filtración se volvió a suspender, se transfirió al reactor y se trituró con agua (10 l) antes de una filtración final seguida de un secado crudo en el filtro. El precipitado se transfirió a una bandeja y se secó durante 48 h a 40 °C para producir el compuesto (I-a) (1535 g, 88 %) como un sólido ligeramente blanquecino.

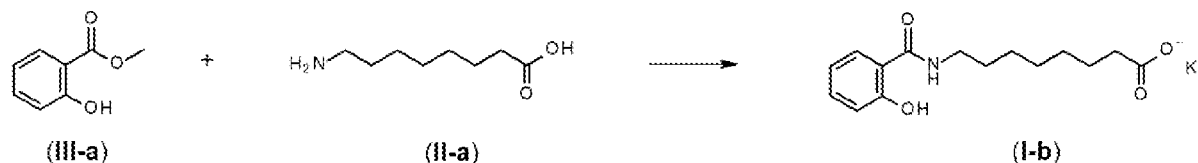
En un flujo de trabajo combinado mediante el uso del Método A1 (Ejemplo 1, procedimiento 2) + Método A2 (Ejemplo 2, procedimiento 2), se obtuvo un rendimiento total del 88 % del compuesto (I-a).

Caracterización del compuesto 1-a obtenido por el Ejemplo 2

Masa exacta por LC-MS $[M+H]^+ = 280,1541$ Da, correspondiente a $C_{15}H_{22}O_4N^+$.

DMSO-d₆; δ 1,30 (6H, m), 1,54 (4H, m), 2,20 (2H, t, $^3J_{HH} = 7,4$ Hz), 3,30 (2H, q, $^3J_{HH} = 6,6$ Hz), 6,90 (2H, m), 7,39 (H, td, $^3J_{HH} = 7,7, 1,5$ Hz), 7,85 (H, dd, $^3J_{HH} = 7,4, 1,4$ Hz), 8,80 (H, t, $^3J_{HH} = 5,5$ Hz), 12,00 (H, bs), 12,74 (H, s).

Ejemplo 3: Síntesis de flujo continuo de 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoato de potasio (I-b) mediante el uso del Método B1:



Procedimiento 1:

8-AOA (II-a) (14,0 g, 87,9 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en KOMe al 25 % en MeOH (63,7 ml, 220 mmol, 2,50 eq.) y se añadió MeOH (18,8 ml). La mezcla se calentó a 50 °C antes de la reacción. La mezcla de 8-AOA y base (477 μ l/min, 0,40 mmol/min, 1,00 eq./min, 50 °C) se mezcló con MeSA (III-a) (56,8 μ l/min, 0,44 mmol/min, 1,10 eq./min, 21 °C) en una pieza en T a 50 °C y se bombeó a través de la bobina del reactor a 120 °C y tiempo de residencia de 30 min.. Se aplicó una contrapresión de 12 bar.

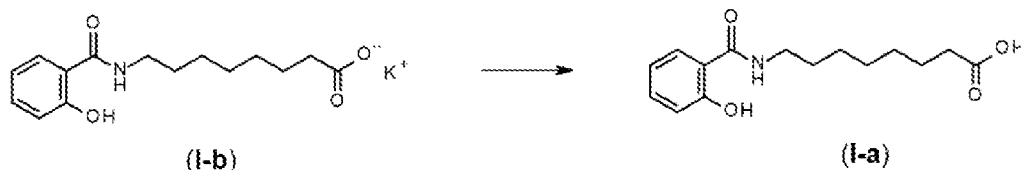
Se encontró que el rendimiento del producto fue del 85 % en estado estacionario medido por HPLC (basado en MeSA, SA y el producto).

Procedimiento 2:

8-AOA (II-a) (201,3 g, 1,26 mol, 1,00 eq.) se disolvió en KOMe al 32 % en MeOH (697 ml, 3,16 mol, 2,50 eq.) y se añadió MeOH (374 ml). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente antes de la reacción. La mezcla de 8-AOA y base (9,01 ml/min, 9,01 mmol/min, 1,00 eq./min) se mezcló con MeSA (III-a) (1,40 ml/min, 10,8 mmol/min, 1,20 eq./min) en una pieza en T a 180 °C y se bombeó a través de la bobina del reactor a 180 °C y tiempo de residencia de 5 min. Se aplicó una contrapresión de 26-27 bar.

Se encontró que el rendimiento del producto fue del 99 % en estado estacionario medido por HPLC (basado en 8-AOA).

Ejemplo 4: Precipitación continua de ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico (I-a) mediante el uso del Método B2:

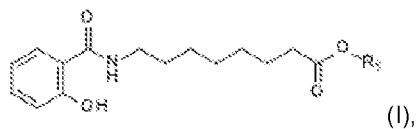


Una mezcla de reacción (0,60 mM, 1,00 eq., 2,01 ml/min) obtenida del Método A1 se mezcló continuamente con KOH ac. (7,00 mM, 3,54 eq., 0,61 ml/min) en una pieza en T. La mezcla combinada se pasó a través de una bobina del reactor a 60 °C con un régimen de flujo de 2,62 ml/min y un tiempo de residencia de 60 min. La salida se recogió en un CSTR de 90 ml con una velocidad de agitación de 500 rpm, lo que proporcionó un tiempo de residencia promedio del producto de 15 min. Se añadió continuamente al CSTR. HCl (3,77 mM, 10,56 eq., 3,38 ml/min). La mezcla de productos (suspensión) se recogió continuamente en la salida del CSTR a un régimen de flujo de 6,00 ml/min. La suspensión se filtró y el sólido aislado se lavó sucesivamente con agua Milli-Q (3 x 5 vol). Después del secado crudo en el filtro, el compuesto deseado se secó a 40 °C hasta peso constante. Se obtuvo un rendimiento cuantitativo del producto cuando se ejecutó la ejecución en estado estacionario.

En un flujo de trabajo combinado del Método A1 + Método B2 se obtuvo un rendimiento total del 81 % del compuesto (I-a).

REIVINDICACIONES

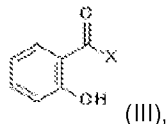
1. Un método para producir un compuesto de fórmula (I),



en donde R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, Mg²⁺, Ca²⁺, Li⁺, Na⁺ y K⁺, que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II),

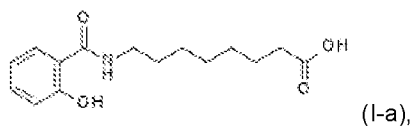


en donde R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, Mg²⁺, Ca²⁺, Li⁺, Na⁺ y K⁺, y un compuesto de fórmula (III),

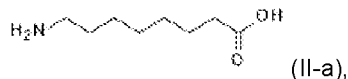


en donde X se selecciona de O-alquilo, O-fenilo, O-bencilo y éster de *N*-hidroxisuccinimida.

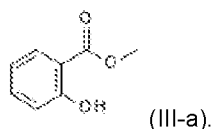
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ es hidrógeno o K⁺.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R₂ es hidrógeno o K⁺.
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde X es O-alquilo, tal como O-metilo u O-etilo.
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde X es O-metilo.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 1 para producir un compuesto de fórmula (I-a),



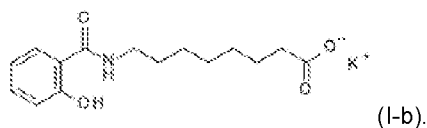
que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II-a),



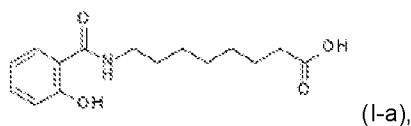
y el compuesto de fórmula (III-a),



7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoato de potasio de fórmula (I-b),

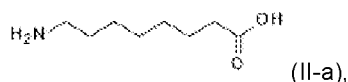


8. Un método para producir un compuesto de fórmula (I-a),

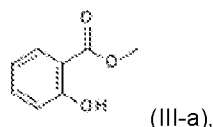


que comprende las etapas de

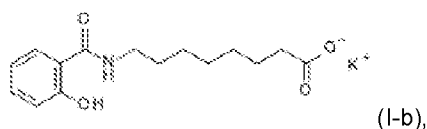
a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II-a),



y el compuesto de fórmula (III-a),



obtener el compuesto de fórmula (I-b),



como intermediario, y

b) obtener el compuesto de fórmula (I-a) mediante precipitación.

9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método se realiza en modo por lotes.
10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método se realiza como un proceso continuo.
11. Un método para producir *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC), que comprende una etapa de producción de un compuesto de fórmula (I), tal como ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
12. Un método para producir *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC), que comprende las etapas de
 - a) producir un compuesto de fórmula (I), tal como ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y
 - b) producir *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC), mediante el uso del compuesto de fórmula (I), tal como ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, obtenido en a).
13. Un método para producir *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC), que comprende las etapas de
 - a) producir un compuesto de fórmula (I), tal como ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10,
 - b) mezclar un compuesto de fórmula (I), tal como ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, obtenido en a) con 2-propanol e hidróxido de sodio acuoso y
 - c) precipitar *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC) a partir de la mezcla de b).
14. Un método para producir una composición farmacéutica sólida, que comprende las etapas de
 - a) producir un compuesto de fórmula (I), tal como ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10,
 - b) producir *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC) mediante el uso del compuesto de fórmula (I), tal como ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, obtenido en a) y

- c) preparar dichas composiciones farmacéuticas sólidas mediante el uso del *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio obtenido en la etapa b).

15. Un método para producir una composición farmacéutica sólida que comprende *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC), que comprende las etapas de

- a) producir *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-13,
- b) preparar dichas composiciones farmacéuticas sólidas mediante el uso del *N*-(8[2-hidroxibenzoil]-amino)caprilato de sodio (SNAC) obtenido en la etapa a).

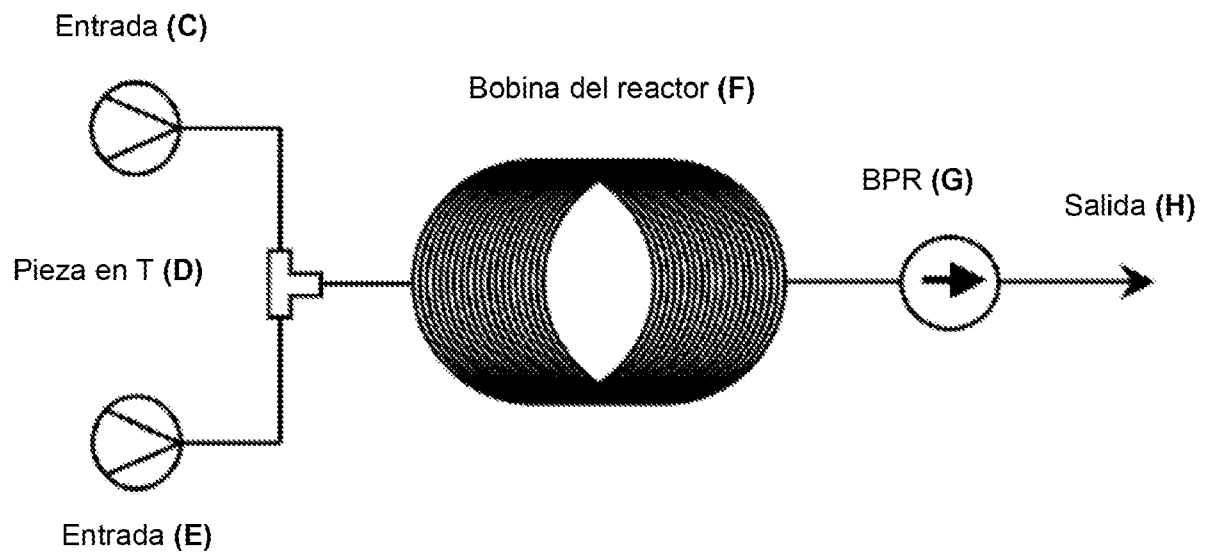


Figura 1

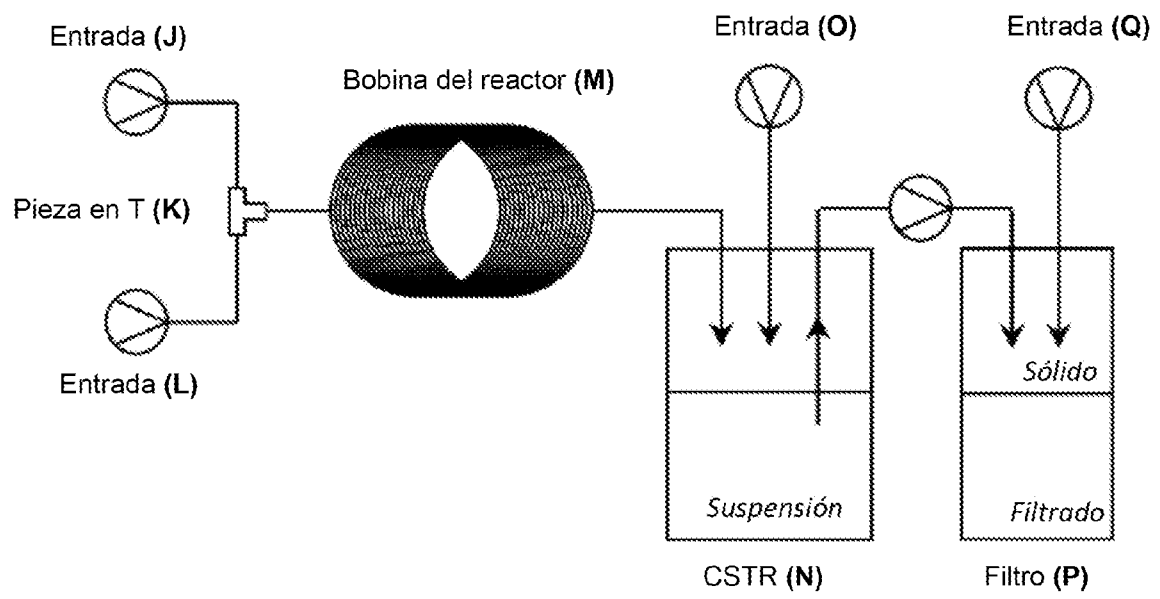


Figura 2