

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0616434-0 A2**

(22) Data de Depósito: 27/10/2006
(43) Data da Publicação: 26/12/2012
(RPI 2190)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 209/46
C07C 211/63
C07C 59/88
A61K 31/205

(54) **Título:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SAIS QUATERNÁRIOS DE ÁCIDOS E DE AMÔNIO

(30) **Prioridade Unionista:** 28/10/2005 FR 0511103

(73) **Titular(es):** Fournier Laboratories Ireland Ltd.

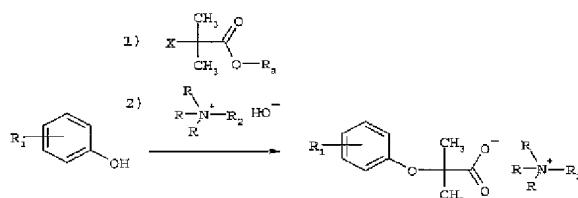
(72) **Inventor(es):** KAMEL NASAR, PHILIPPE DELLIS

(74) **Procurador(es):** Matos & Associados - Advogados

(86) **Pedido Internacional:** PCT FR2006051118 de 27/10/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/048986de 03/05/2007

(57) **Resumo:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SAIS QUATERNÁRIOS DE ÁCIDOS E DE AMÔNIO. A presente invenção se refere a um processo para a preparação de um sal quaternário de amônio de um ácido fibríco. Este processo é realizado em uma única operação começando-se a partir de um fenol da fórmula (I), de um éster α -halogenado da fórmula (II) e de um hidróxido de amônio quaternário da fórmula (III), de acordo com as definições contidas nas reivindicações. Em particular, este processo torna economicamente possível a preparação de um sal de colina de ácido fenofibríco com alto grau de pureza que possa ser utilizado diretamente como a substância ativa em um remédio para uso em seres humanos.



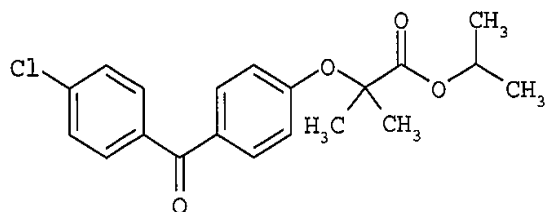
RELATÓRIO DESCRITIVO

Pedido de Patente de Invenção para “PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SAIS QUATERNÁRIOS DE ÁCIDOS E DE AMÔNIO”.

5 A invenção se refere a um novo processo para a síntese de um sal de um ácido orgânico e de uma base, especialmente para a síntese de um sal de um ácido da família dos fibratos e de uma base do tipo amônio quaternário, e, mais particularmente, dos sais de ácido fenofibrico e de colina.

Estado da Técnica

10 Fenofibrato:



O fenofibrato é uma substância ativa conhecida para o tratamento da hipertrigliceridemia e da hipercolesterolemia. Este composto é um éster isopropílico, mas em um meio biológico o éster é rapidamente hidrolisado para dar o ácido fenofibrico, o qual é o metabólito ativo do fenofibrato.

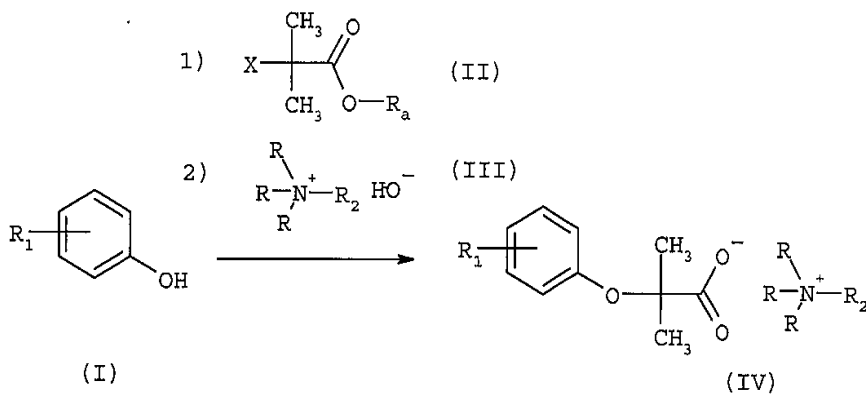
Foi proposto recentemente (US 2005/0148594) o tratamento destas doenças utilizando-se uma formulação galênica contendo o próprio ácido fenofibrico como substância ativa, e em particular preferivelmente utilizando-se um sal do ácido fenofibrico e uma base orgânica, especialmente a colina. A preparação do sal de colina é descrita nos Exemplos 17A e 17B do documento citado acima, e consiste no uso do ácido fenofibrico como o composto inicial e à sua salificação com hidróxido de colina, a qual é utilizada na forma de uma solução em metanol.

25 O processo atual mais econômico para a preparação de ácido fenofibrico consiste na hidrólise de fenofibrato, que é um produto comercial e pode ser fabricado, por ex., pela reação de 4-cloro-4'-hidroxibenzofenona com isopropil 2-bromo-2-metilpropanoato (EP0245156B1).

Preparações de sais de colina são também descritas na literatura. Por exemplo, a patente US3897485 descreve a preparação de um sal com um ácido dialquilacético através da combinação da base de colina com o ácido. De forma semelhante, o documento WO96/16016 descreve a preparação de um sal de ketoprofen e de colina, e o documento EP521393 descreve a preparação de um sal de diclofenac e de colina, sendo novamente recomendado nos processos desses documentos o uso do ácido como o material inicial.

A presente invenção se refere a um novo processo econômico para a preparação de um sal quaternário de amônio de um ácido fibrico da fórmula (IV), como definida abaixo, a qual é capaz de render, em uma única operação, um produto de alta pureza que é compatível com o terapêutico em seres humanos.

Este processo consiste essencialmente na reação de um éster α -halogenado de ácido 2-metilpropanóico (II) com um fenol substituído (I) e, então, sem o isolamento do intermediário formado, com uma base do tipo amônio quaternário (III), e pode ser representado no seguinte esquema de reações:



no qual:

- R_1 é um átomo de cloro, um grupo 2-(4-clorobenzoilamino)etil, um grupo 4-cloro-benzoil ou um grupo 2,2-diclorociclopropil, e está preferivelmente localizado na posição-para em relação ao grupo OH,
- X é um halogênio, preferivelmente um átomo de bromo,
- R_a é um grupo alquila C_1 - C_6 linear ou ramificado,

- R_2 é um grupo alquila C_1-C_4 linear ou ramificado ou um R_a é um grupo hidroxialquila C_1-C_4 linear ou ramificado,

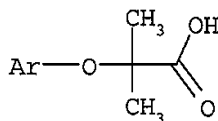
- R é um grupo alquila C_1-C_3 linear.

Assim, a originalidade do processo de acordo com a presente
 5 invenção consiste na reação de um precursor do ácido fibríco com um hidróxido de amônio quaternário em uma única operação, isto é, sem o isolamento do intermediário formado. De forma totalmente inesperada, um sal quaternário de amônio de ácido fibríco é assim obtido diretamente com uma pureza muito alta em excesso de 99,5% e que pode ser utilizado, sem purificação adicional, como a
 10 substância ativa em um remédio para uso em seres humanos.

Este processo é particularmente valioso para a preparação de um sal quaternário de amônio de ácido fenofibríco, especialmente de um sal de ácido fenofibríco e de colina.

Com efeito, neste caso, ao contrário dos processos preparativos
 15 atualmente conhecidos, não é necessário utilizar como material inicial um ácido fenofibríco originado da hidrólise de fenofibrato. O processo resultante é conseqüentemente mais simples de ser realizado e mais econômico.

De um modo geral, o processo de acordo com a presente invenção torna possível em particular a preparação de um sal quaternário de amônio de um
 20 ácido fibríco da fórmula:



na qual Ar é um grupo fenil substituído na posição-para por um átomo de cloro (sendo nesse caso o ácido clofibríco), um grupo 4-clorobenzoil
 25 (sendo nesse caso o ácido fenofibríco), um grupo 2-(4-clorobenzoilamino)etil (sendo nesse caso benza-fibrato) ou um grupo 2,2-diclorociclopropil (sendo nesse caso ciprofibrato).

Dentro do escopo do presente pedido de patente, um grupo alquila C_1-C_6 linear ou ramificado deve ser entendido como significando uma cadeia de
 30 hidrocarbonetos linear ou ramificada, contendo de 1 a 6 átomos de carbono, e

selecionada, por ex., dentre os grupos metil, etil, propil, butil, 1-metiletil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, 1,1-dimetiletil, pentil e hexil.

Um grupo hidroalquila C_1 - C_4 deve ser entendido como significando uma cadeia de alquila contendo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como definida
5 acima, e que comporta ao menos um grupo OH ligado diretamente a qualquer um dos átomos de carbono.

Geralmente, as reações químicas envolvidas na realização do processo de acordo com a invenção podem ser realizadas seja na presença de um solvente, seja na ausência de um solvente, ou, vantajosamente, na presença de um
10 solvente para a segunda reação. Com efeito, a etapa final do processo deve vantajosamente ser realizada na presença de um solvente, preferivelmente na presença de um álcool, para dar um composto de alta pureza.

Em uma modalidade preferida da invenção, um único solvente é utilizado na reação final e na purificação do sal produzido. Em particular, este
15 solvente é um propanol linear ou ramificado. Sob estas condições, a pureza do sal obtido é de mais de 99,5% quando avaliado por HPLC (Cromatografia Líquida de Alto Desempenho) quanto ao conteúdo em ácido e por potenciometria quanto ao conteúdo em amônio quaternário.

De acordo com uma característica particular, o processo de acordo
20 com a invenção consiste em:

- reação de um fenol da fórmula (I) com um éster α -halogenado da fórmula (II), utilizado vantajosamente em excesso com relação às condições estequiométricas, na presença de uma base, a uma temperatura entre 80 e 160°C, por um período de 1 a 8 horas; depois,
- 25 - reação de um hidróxido de amônio quaternário da fórmula (III) com o meio de reação resultante, na presença de um solvente, preferivelmente após a remoção dos compostos minerais insolúveis, a uma temperatura entre 80 e 120°C, por um período de 1 a 5 horas; e
- separação do sal da fórmula (IV) formado.

30 Vantajosamente, o solvente mencionado acima é um propanol linear ou ramificado (n-propanol ou isopropanol).

O processo de acordo com a presente invenção torna possível em particular a preparação de um sal quaternário de amônio de ácido fenofíbrico através da utilização do composto da fórmula (I) em que R_1 seja um grupo 4-clorobenzoil na posição-4 em relação ao grupo hidroxila, um composto da
5 fórmula (II) em que R_a seja um grupo alquila C_1 - C_3 linear ou ramificado, e o composto da fórmula (III) em que R seja um grupo metil e R_2 seja um grupo 2-hidroxietil.

Uma modalidade preferida da invenção consiste na reação de 4-cloro-4'-hidroxibenzofenona com etil ou (iso)propil 2-bromo-2-metilpropanoato
10 e então na adição de hidróxido de colina para dar o sal de colina de ácido fenofíbrico diretamente, isto é, sem o isolamento do intermediário formado, em uma operação de um pote.

Em uma modalidade geral do processo de acordo com a invenção, a primeira etapa é a preparação de uma mistura do fenol da fórmula (I), como
15 definida acima, com ao menos um equivalente estequiométrico do éster da fórmula (II) em que X seja um halogênio, preferivelmente um átomo de bromo, e R_a seja um grupo alquila C_1 - C_6 linear ou ramificado. Como o éster da fórmula (I) é um líquido na temperatura ambiente, não é geralmente necessário o uso de um solvente nesse estágio do processo. Todavia, caso o reator utilizado não suporte a
20 agitação suficiente, é perfeitamente possível realizar a reação na presença de um solvente tal como um álcool ou uma cetona, sem que estes dois exemplos impliquem uma limitação. Será contudo preferível nesse caso o uso de um solvente cujo ponto de ebulição seja de ao menos 80°C na pressão atmosférica.

A mistura de reagentes iniciais é então aquecida até uma
25 temperatura entre 80 e 160°C e uma base mineral é adicionada gradualmente, preferivelmente em uma quantidade substancialmente equimolar em relação ao composto da fórmula (I). Esta base é, por ex., carbonato ou bicarbonato de sódio ou de potássio ou carbonato de cálcio. Esta base pode ser adicionada na forma de pó ou grãos, por serem os referidos produtos geralmente sólidos, mas também
30 pode ser adicionada na forma de uma solução altamente concentrada ou de uma suspensão em água. A taxa da adição é conveniente e relativamente rápida e é limitada apenas pela evolução do dióxido de carbono produzido pela reação.

O tempo da reação é dentre 1 hora e 8 horas, durante o qual a água introduzida ou formada pela reação é preferivelmente removida por destilação.

De acordo com uma característica particular, um solvente para os compostos orgânicos contidos no meio é então adicionado e uma filtração quente
5 é vantajosamente realizada para remover os compostos minerais insolúveis. Este solvente é, por ex., um álcool, preferivelmente um propanol linear ou ramificado.

A solução, mantida na mesma temperatura, é então posta em contato com o composto da fórmula (III), em que R_2 seja um grupo alquila C_1 - C_4 linear ou ramificado ou um grupo hidroxialquila C_1 - C_4 linear ou ramificado e R
10 seja um grupo alquila C_1 - C_3 linear ou ramificado. Este composto pode ser introduzido puro ou em solução em um solvente apropriado, tal como, preferivelmente água ou um álcool.

A mistura de reação é agitada a uma temperatura entre 80 e 120°C por 1 a 5 horas.

15 Se o composto da fórmula (III) tiver sido introduzido na forma de uma solução aquosa, a água será então removida por destilação azeotrópica.

A mistura final, na forma de uma solução, é então filtrada a quente e subsequente resfriada sob condições que permitam que o sal esperado se cristalize, após o qual os cristais são filtrados em um filtro ou aspirador e
20 secados.

Se este processo de acordo com a invenção for seguido, o sal esperado será geralmente obtido com uma pureza congruente com o uso direto em terapias, isto é, uma pureza de ao menos 99,5%.

A invenção se refere ainda ao sal com uma pureza em excesso de
25 99,5% que é obtida pelo processo da invenção, e ao seu uso em terapias para a fabricação de remédios para a medicina humana. Esses remédios são preferivelmente formulados para a absorção oral, por ex., na forma de cápsulas ou de tabletes. Estas preparações galênicas secas, na forma de comprimidos, tabletes simples ou revestidos com filme, ou cápsulas, são obtidas por métodos
30 conhecidos pelos habilitados no assunto, por exemplo, pela mistura do sal com excipientes para dar, por ex., grânulos, que podem ser comprimidos ou introduzidos em cápsulas. Em uma modalidade preferida da invenção, o sal puro

é um sal quaternário de amônio de ácido fenofibríco presente em uma quantidade entre 40 e 180 mg por unidade de dosagem. Preferivelmente, o composto de amônio quaternário que forma o sal com ácido fenofibríco é a colina.

A presente invenção será mais bem compreendida a partir da descrição das seguintes modalidades, que são apresentadas aqui para ilustrar a invenção e não devem ser consideradas como limitativas.

EXEMPLO I

2-[4-(4-Clorobenzoi)fenoxi]-2-metilpropanóico, sal de colina

Uma mistura de 1108 g (5,28 mol) de isopropil 2-bromo-2-metilpropanoato e 650 g (2,79 mol) de (4-clorofenil)(4-hidroxifenil)metanona é aquecida a 145°C sob uma atmosfera de nitrogênio, com agitação vigorosa, em um reator de 5 l equipado para operação sob refluxo ou destilação. 448 g (3,24 mol) de carbonato de potássio são então adicionados e a temperatura do meio de reação é aumentada até 155°C. A mistura reativa é agitada nesta temperatura por 4 horas. Durante este período, a fase aquosa produzida é coletada no destilado. A temperatura do meio de reação é reduzida até 145°C e a pressão interna do reator é abaixada gradualmente de modo a remover o excesso de reagente brominado por destilação. Estas condições são mantidas por aproximadamente 2 horas, enquanto todos os destilados são coletados em um receptor. A temperatura da mistura é então reduzida até 120°C e, com o reator na pressão atmosférica, 1,95 l de propanol são adicionados. A mistura então em uma temperatura de aproximadamente 80-90°C é filtrada sob pressão de nitrogênio. O sólido residual é lavado no filtro com aproximadamente 0,75 l de propanol quente. Os filtrados, mantidos na mesma temperatura, são combinados no reator de 5 l e 790 g (2,93 mol) de uma solução aquosa de hidróxido de colina 45% são adicionados gradualmente, seguidos por 0,80 l de propanol. A mistura reativa é então posta em ebulição na pressão atmosférica e o destilado produzido é coletado até que 1,60 l de uma mistura de propanol/água/isopropanol tenha sido obtida. A mistura é filtrada em um filtro de clarificação e o filtrado é gradualmente esfriado até uma temperatura de aproximadamente 10°C, com agitação, para cristalizar o sal. O sal cristalino é separado e lavado com 0,65 l de propanol frio em um aspirador e então secado em um forno sob pressão reduzida.

Isto dá 824 g do sal esperado na forma de cristais brancos (rendimento = 70%).

A pureza do sal obtido é checada por HPLC, sendo a avaliação realizada através do método descrito para fenofibrato na *European Pharmacopeia* ou na *US Pharmacopeia*. O ácido fenofíbrico pode ser avaliado por cromatografia em confronto com uma amostra de referência. A colina presente no sal é avaliada por potenciometria.

A análise do composto mostra uma pureza que excede 99,5% e ausência de impurezas em uma proporção maior do que em 0,1%.

10 M.p. = 213°C.

EXEMPLO II

2-[4-(4-Clorobenzil)fenoxi]-2-metilpropanóico, sal de colina

Uma mistura de 100 g (0,43 mol) de (4-clorofenil)(4-hidroxifenil)-metanona e 148 g (0,82 mol) de metil 2-bromo-2-metilpropanoato é preparada em um reator de 1 l mantido sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura é aquecida até 145°C, com vigorosa agitação, e 69 g (0,5 mol) de carbonato de potássio são adicionados. O meio de reação é mantido em 145°C por 3 horas, com agitação vigorosa, enquanto a água formada pela reação é coletada no destilado. A pressão no reator é então gradualmente reduzida para remover o excesso de reagente brominado pela destilação. A mistura é então resfriada até aproximadamente 100°C e 300 ml de n-propanol são adicionados. A mistura resultante é mexida por 10 minutos a 90°C e então filtrada nesta temperatura para remover os sais minerais insolúveis. O sólido residual é lavado com 100 ml de n-propanol quente, que é combinado com os filtrados anteriores. A solução obtida é posta no reator de 1 l sob uma atmosfera de nitrogênio e 121,5 g (0,45 mol) de uma solução aquosa de hidróxido de colina 45% são adicionados. A mistura reativa é mexida por 3 horas sob suave refluxo do solvente e aproximadamente 240 ml de solvente são então destilados, sendo 130 ml de n-propanol adicionados ao reator. Os conteúdos do reator são subsequentemente filtrados em um filtro de clarificação e então resfriados lentamente até aproximadamente 15°C. A suspensão resultante é filtrada em um aspirador e o sólido isolado é lavado com 100 ml de propanol frio e então secado em um forno de vácuo.

Isto dá 122 g do sal esperado na forma de um sólido branco cristalino (rendimento = 67,5%).

EXEMPLO III

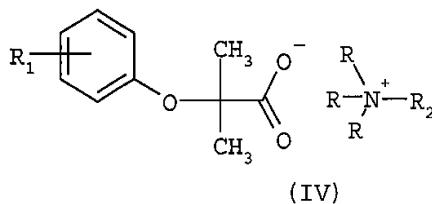
2-[4-(4-Clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanóico, sal de colina

5 A reação é realizada analogamente à descrita no Exemplo II com a exceção de que 159 g de etil 2-bromo-2-metilpropanoato são utilizados.

Isto dá 127 g do sal esperado na forma de um pó branco cristalino, com um rendimento de 70%. O sal possui uma pureza em excesso de 99,8%.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um sal quaternário de amônio de um ácido fibríco da fórmula (IV):



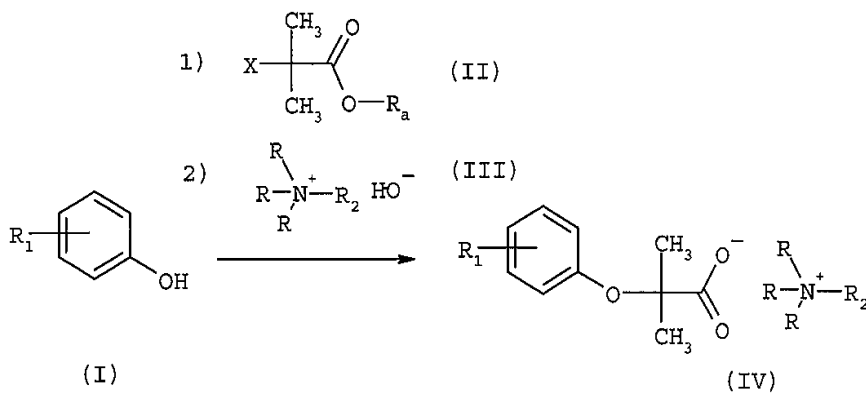
5 na qual:

– R_1 seja um átomo de colina, um grupo 2-(4-clorobenzoilamino), um grupo 4-cloro-benzoil ou um grupo 2,2-diclorociclopropil e seja preferivelmente localizado na posição-para em relação ao oxigênio,

10 – R_2 seja um grupo alquila C_1 - C_4 linear ou ramificado, ou um grupo hidroxialquila C_1 - C_4 linear ou ramificado,

– R seja um grupo alquila C_1 - C_3 linear,

caracterizado por poder ser representado pelo seguinte esquema de reações:



15

e por ser realizado em uma única operação começando-se a partir de um fenol da fórmula (I), em que R_1 seja como definido acima, um éster α -halogenado da fórmula (II), em que X seja um halogênio e R_a seja um grupo alquila C_1 - C_6 linear ou ramificado, e um hidróxido de amônio quaternário da fórmula (III), e em que R e R_2 sejam como definidos acima.

20

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por**, no composto da fórmula (I) dada acima, R₁ ser um grupo 4-clorobenzoil localizado na posição-para em relação ao oxigênio.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado por**, no composto da fórmula (III) dada acima, R ser um grupo metil e R₂ ser um grupo 2-hidroxietil.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por**, no composto da fórmula (II) dada acima, X ser um átomo de bromo.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado por** consistir em:

– reação de um fenol da fórmula (I) com um éster α -halogenado da fórmula (II), vantajosamente utilizado em excesso com relação às condições estequiométricas, na presença de uma base, a uma temperatura entre 80 e 160°C, por um período de 1 a 8 horas; então

– reação de um hidróxido de amônio quaternário da fórmula (III) com o meio de reação resultante, na presença de um solvente, preferivelmente após a remoção dos compostos minerais insolúveis, a uma temperatura entre 80 e 160°C, por um período de 1 a 5 horas; e

– separação do sal da fórmula (IV) formado.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado por** consistir em:

– reação de um fenol da fórmula (I) com ao menos uma quantidade estequiometricamente equivalente do éster da fórmula (II) a uma temperatura entre 80 e 160°C, na presença de uma base mineral, por um período de 1 a 8 horas,

– adição de um solvente, por ex., um álcool, ao meio de reação,

– realização de uma filtração a quente para remover os compostos minerais insolúveis,

– reação da solução resultante com um hidróxido de amônio quaternário da fórmula (III) a uma temperatura entre 80 e 160°C por um período de 1 a 5 horas, e

5 – filtração a quente da mistura e subsequente o esfriamento da mistura para condições que permitam que o sal esperado se cristalize, após o qual os cristais são filtrados e secados para dar o sal esperado com uma pureza de ao menos 99,5%.

7. Processo de acordo com a reivindicação 5 ou 6, **caracterizado pelo** referido solvente ser um propanol linear ou ramificado.

10 8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, **caracterizado pela** referida base mineral ser selecionada dentre carbonato ou bicarbonato de sódio ou carbonato de cálcio.

RESUMO

Pedido de Patente de Invenção para **“PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SAIS QUATERNÁRIOS DE ÁCIDOS E DE AMÔNIO”**.

- 5 A presente invenção se refere a um processo para a preparação de um sal quaternário de amônio de um ácido fíbrico. Este processo é realizado em uma única operação começando-se a partir de um fenol da fórmula (I), de um éster α -halogenado da fórmula (II) e de um hidróxido de amônio quaternário da fórmula (III), de acordo com as definições contidas nas reivindicações. Em
- 10 particular, este processo torna economicamente possível a preparação de um sal de colina de ácido fenofíbrico com alto grau de pureza que possa ser utilizado diretamente como a substância ativa em um remédio para uso em seres humanos.