MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	**101995900440354**
Data Deposito	**12/05/1995**
Data Pubblicazione	**12/11/1996**

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		

Titolo

PROCEDIMENTO FOTOCHIMICO PER LA PREPARAZIONE DELL'ACIDO 13-CIS-RETINOICO

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

PROCEDIMENTO FOTOCHIMICO PER LA PREPARAZIONE DELL'ACIDO 13-CIS-RETINOICO.

Titolare: LABORATORI MAG S.p.A.

con sede in: Milano

Inventori: Angelo Grato MAGNONE

12 MAG. 1995

MI 95 A 000973

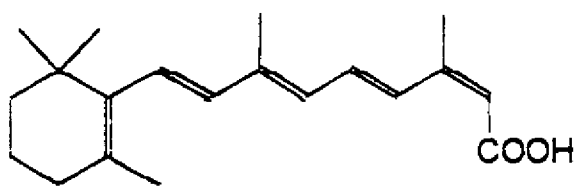
* * * * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un processo di isomerizzazione fotochimica dell'acido 11-cis,13-cis retinoico ad acido 13-cis retinoico.

STATO DELLA TECNICA

L'acido 13-cis retinoico caratterizzato dalla seguente formula (I)

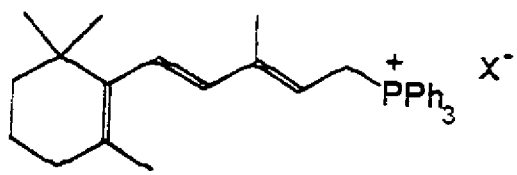


(I)

è un principio attivo che trova vasta applicazione pratica in terapia e viene impiegato in particolare per il trattamento dell'acne.

In "Carotenoids and Related Compounds. Part XVIII. Synthesis of cis and Di-cis-Polyenes by Reactions ofd Wittig Type" Paddenten G , Weedon B.C.L. J.Chem. Soc. (C) 1968 pagine 1984-1997 viene

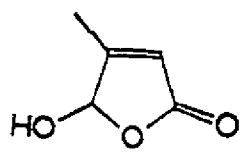
descritto un processo di preparazione di questo prodotto, che comprende una condensazione di Wittig a temperatura ambiente in solvente etereo in presenza di sodio metossido dell'alogenuro di [3-metil-5-(2,6,6-trimetil-1-cicloesen-1-il-2,4-pentadienil]-trifenil-fosfonio di formula (II)



(II)

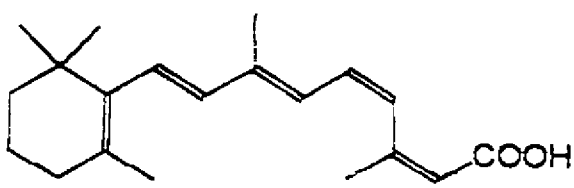
in cui X è un atomo di alogeno,

con 5-idrossi-4-metil-2(5-H)-furanone di formula (III):



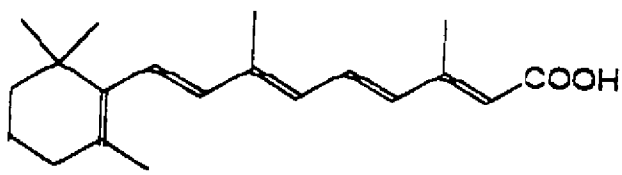
(III)

Questo processo però presenta lo svantaggio che il prodotto desiderato viene ottenuto in miscela con i seguenti isomeri: l'acido 11-cis,13-cis retinoico di formula (IV)



(IV)

e l'acido 11-trans,13-trans retinoico (ovvero l'acido della vitamina A), di formula (V):



(V)

Il prodotto (I) ottenuto in un quantitativo minoritario rispetto all'isomero (IV) ed in quantitativi più o meno paragonabili a quelli dell'isomero (V), deve quindi essere separato dalla miscela con i metodi convenzionali per cromatografia su silice o mediante cristallizzazione frazionata, trattamenti che ulteriormente ne abbassano le rese .

EP 0111325 descrive un processo di preparazione dell'acido 13-cis-retinoico, caratterizzato dal fatto che la condensazione di Wittig tra il prodotto (II) ed il prodotto (III) avviene a basse temperature comprese tra -10 e -50°C in solvente alcolico ed in presenza di basi costituite da idrossidi di metalli alcalini quali l'idrossido di potassio.

In questo modo si ottiene una conversione superiore al 90 % calcolata rispetto al prodotto di partenza (III), il prodotto di reazione è costituito da una miscela contenente tra il 10 ed il 30% di isomero (I) e tra il 70 ed il 90% dell'isomero (IV).

La miscela tal quale oppure il solo isomero (IV),

precedentemente separato dalla suddetta miscela, vengono sottoposti ad un processo di isomerizzazione in presenza di catalizzatori a base di Rodio o Palladio, in grado di convertire il prodotto (IV) nell'acido 13-cis retinoico.

Questo processo, pur permettendo di ottenere l'acido 13-cis retinoico in rese più elevate rispetto al processo descritto nel precedente documento, presenta l'inconveniente che la isomerizzazione dell'acido 11-cis,13-cis retinoico di formula (IV), avviene con catalizzatori contenenti metalli di transizione quali il rodio ed il palladio, estremamente costosi, inoltre risulta molto difficile recuperare l'acido 13-cis retinoico dal grezzo di reazione contenente i suddetti catalizzatori, alla purezza chimica richiesta dalle attuali norme di fabbricazione.

Era pertanto sentita l'esigenza di disporre di un metodo semplice di isomerizzazione, che permettesse di arricchire, senza gli inconvenienti del processo di isomerizzazione descritto in EP111325, in acido 13-cis retinoico la miscela di isomeri, proveniente dalla condensazione di Wittig, e di recuperare tale prodotto con elevata purezza e con metodologie semplici e di tipo convenzionale.

LA PRESENTE INVENZIONE

La Richiedente ha ora inaspettatamente trovato che è possibile convertire l'acido 11-cis,13-cis retinoico di formula (IV), nell'acido 13-cis retinoico, mediante irradiazione nello spettro

visibile a temperatura ambiente, in solvente aprotico apolare, in presenza di fotoattivatori.

L'efficacia della isomerizzazione fotochimica per la conversione di tutti i doppi legami cis a doppi legami trans di sistemi poliinsaturi, per la preparazione ad esempio della Vitamina A, risulta descritto in DE 2210800 , e in CH 605724.

Non era quindi prevedibile che mediante attivazione fotochimica selezionando opportune condizioni operative fosse possibile convertire a doppio legame trans principalmente il doppio legame cis in posizione 11 e non quello cis trisostituito in posizione 13 dell'acido 11-cis,13-cis retinoico (IV).

Infatti operando in questo modo l'acido 13-cis retinoico si forma dal prodotto (IV), molto più velocemente dell'isomero tutto trans (V).

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La irradiazione utilizzata per condurre l' isomerizzazione fotochimica dell'acido 11-cis,13-cis retinoico ad acido 13-cis retinoico è quella visibile a lunghezze d'onda comprese tra 4000 e 7000 Å. La scelta del fotoattivatore non è determinante, preferibilmente si impiegano il rosa bengala, il difenildisolfuro, la cercosporina, la clorofilla.

La isomerizzazione fotochimica viene preferibilmente condotta in solventi aprotici apolari, quali cloruro di metilene, acetonitrile 1,2 dicloroetano o loro miscele.

Il processo di isomerizzazione fotochimica secondo la presente

invezione è preferibilmente utilizzato per arricchire di prodotto (I) miscele provenienti dalla condensazione di Wittig tra i sopracitati composti (II) e (III) come descritta nel sopra citato articolo "Carotenoids and Related Compounds. Part XVIII. Synthesis of cis and Di-cis-Polyenes by Reactions of Wittig Type" Paddenten G , Weedon B.C.L. J.Chem. Soc. (C) 1968 pagine 1984-1997, a temperatura ambiente in solvente etereo, in presenza di sodio metossido.

Inoltre la Richiedente ha trovato che conducendo l'isomerizzazione fotochimica secondo la presente invenzione, ed in particolare impiegando il rosa bengala su miscele provenienti dalla suddetta condensazione, l'acido 13-cis retinoico può essere ottenuto in quantità che raggiungono il 75% del totale, quando le suddette miscele di partenza lo contenevano in quantità minoritaria rispetto all'isomero (IV) e in quantità più o meno paragonabile rispetto all'isomero (V). Dalla miscela così arricchita, il prodotto viene separato facilmente per cristallizzazione frazionata con rese del 50% del tutto paragonabili a quelle ottenute con l'isomerizzazione con catalizzatori a base di rodio e palladio. Inoltre un ulteriore quantitativo di acido 13-cis retinoico può essere recuperato per delle acque madri di cristallizzazione, previamente trattate per eliminare il fotoattivatore.

Il prodotto (I) proveniente dalla cristallizzazione frazionata può essere eventualmente sottoposto a successiva ricristallizzazione

in solvente alcolico, preferibilmente isopropanolo.

Il processo di isomerizzazione secondo la presente invenzione può anche essere impiegato per isomerizzare miscele provenienti dalla condensazione di Wittig condotta a basse temperature in solvente alcolico in presenza di idrossidi di metalli alcalini come descritto nel sopra citato EP 0111325.

Vengono riportati i seguenti esempi a scopo illustrativo, ma non limitativo del processo di isomerizzazione secondo la presente invenzione.

ESEMPIO 1 Preparazione della miscela di acidi retinoici (I), (IV) e (V).

In 300 ml di metanolo si mettono 50 g di vinil beta ionolo e 80 g di bromidrato di trifenilfosfina. Dopo aver mantenuto sotto agitazione 1 notte la suddetta miscela, si evapora il solvente e si riprende il grezzo di reazione con 500 ml di etere anidro. La miscela di reazione viene quindi trattata con 50 ml di metilato sodico, preparato da 6.9 g di sodio metallico. Dopo 20 minuti si aggiungono 8 g di butenolide im 10 ml di etere. Dopo 1 ora si diluisce con 200 ml di esano e si estrae 3 volte con 100 ml di una miscela metanolo -acqua 1:1. Dalle acque metanoliche acidificate si estrae 3 volte con 100 ml di etere la miscela di acidi retinoici . La fase eterea vine successivamente lavata con una miscela di acqua metanolo 3:1 e quindi con acqua e cloruro di sodio. Si anidrifica la fase organica e si evapora il sovente. Si ottengono quindi 33 g di una miscela che all'analisi HPLC risulta

essere composta da:

acido 13-cis retinoico (I):23%,

acido 11-cis,13- cis retinoico (IV) 64%,

acido trans 11-, trans 13 retinoico (V) 13%.

ESEMPIO 2

3 g della miscela ottenuta come descritto nell'esempio 1 e disciolti in una miscela di cloruro di metilene/ acetonitrile 3/7 sono caricati in un reattore in vetro , con all'esterno una serie di lampade Hitachi, F8T5/CW, potenza 8 watt, poste in un apparecchio di tipo Rayonet, siaggiunge quindi il difenildisolfuro nel seguente rapporto molare: miscela di partenza /difenildisolfuro :10:1. La miscela di reazione viene quindi sottoposta ad irradiazione per 20 ore e successivamente analizzata via HPLC.

L'analisi HPLC ha dato i seguenti risultati:

(I): 53%, (IV): 4%, e (V): 43% .

ESEMPIO 3

20 g della miscela preparata come descritto nell'esempio 1, previamente disciolti in una miscela di cloruro di metilene/ acetonitrile 3/7 sono caricati nel reattore descritto nel precedente esempio, si aggiungono quindi 700 mg di rosa bengala (rapporto molare miscela di partenza / rosa bengala : 100:1)

La miscela di reazione viene quindi sottoposta ad irradiazione per 40 ore e successivamente analizzata via HPLC.

L'analisi HPLC ha dato i seguenti risultati:

(I): 74,5%, (IV) 0,89%, (V), 24,6 %.

ESEMPIO 4

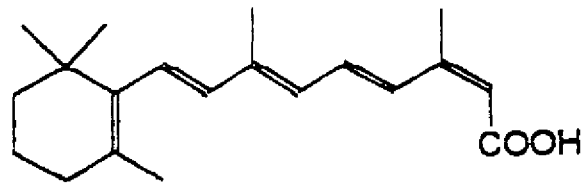
Si esegue la prova seguendo le stesse modalità dell'esempio 3, Si raccoglie il precipitato che si è separato durante il trattamento fotochimico : 6,1 g., costituito per il 97,5% dal prodotto (I). Per concentrazione delle acque madri si ottiene un ulteriore precipitato di 3.7 g che viene disciolto in 15 ml di cloruro di metilene e si filtra la soluzione su di una colonnina di silice per eliminare il rosa bengala, raccogliendo 2 g di prodotto (I) costituito dal 91,6% di prodotto (I), e successivamente 1 g costituito per l'82 % da (I).

ESEMPIO 5

Si esegue la prova seguendo le stesse modalità dell'esempio 3. Si raccolgono 11 g di precipitato costituito per l'86% dall'isomero (I). Per ricristallizzazione di questo prodotto da isopropanolo si ottengono 8,5 g di(I)puro, con resa del 42,5%.

RIVENDICAZIONI

1. Processo per preparare l'acido 13- cis retinoico (I)

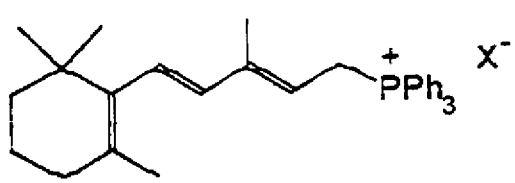


(I)

mediante irradiazione luminosa nello spettro visibile dell'isomero 11-cis, 13-cis retinoico (IV), a temperatura ambiente, in solvente aprotico apolare, in presenza di un fotoattivatore scelto tra: rosa bengala, il difenildisolfuro, la cercosporina, la clorofilla.

2. Il processo secondo la rivendicazione 1 in cui il solvente aprotico apolare è scelto tra cloruro di metilene, acetonitrile 1,2 dicloroetano o loro miscele.

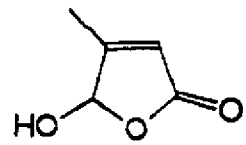
3. Il processo secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che viene utilizzato per arricchire di prodotto (I) miscele contenenti anche il prodotto (I) e (V), provenienti dalla condensazione di Wittig tra l'alogenuro di [3-metil-5-(2,6,6-trimetil-1-ciclcesen-1-il-2,4 pentadienil]trifenilfosfonio di formula (II)



(II)

in cui X è un alogeno.

con 5-idrossi-4-metil-2(5-H)-furanone di formula (III):

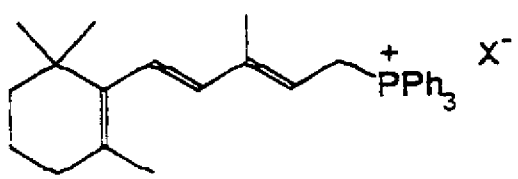


(III)

condotta a temperatura ambiente in solvente etereo ed in presenza di sodio metossido.

4. Il processo secondo la rivendicazione 3 caratterizzato dal fatto che il prodotto (I), ottenuto in seguito ad irradiazione luminosa viene separato per cristallizzazione frazionata ed un ulteriore quantitativo del medesimo viene recuperato dalle acque madri di cristallizzazione.

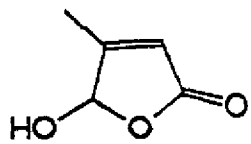
5. Il processo secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che viene utilizzato su miscele contenenti prevalentemente gli isomeri (IV) ed (I) provenienti dalla condensazione di Wittig tra l'alogenuro di [3-metil-5-(2,6,6-trimetil-1-cicloesen-1-il-2,4 pentadienil]-trifenilfosfonio di formula (II)



(II)

in cui X è un atomo di alogeno.

con 5-idrossi-4-metil-2(5-H)-furanone di formula (III):



(III)

a temperature comprese tra -10 e -50°C in solvente alcolico ed in presenza di basi costituite da idrossidi di metalli alcalini.

(ASE/lm)

Milano, li 12 MAG. 1995

p. LABORATORI MAG S.p.A.

il Mandatario

Dr.ssa Gemma Gervasi della

NOTARBARTOLO & GERVASI s.r.l.