

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 925 280**

51 Int. Cl.:

C07C 41/26 (2006.01)

C07C 43/23 (2006.01)

C07C 213/02 (2006.01)

C07C 217/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2017** E 21150312 (3)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2022** EP 3819285

54 Título: **Método de producción de alcohol 4-alcoxi-3-(trifluorometil)bencílico**

30 Prioridad:

29.07.2016 JP 2016149905

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

14.10.2022

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
2-10, Dosho-machi 3-chome Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**KAWANO, MAKOTO;
NAKA, TAKASHI;
NAKAMURA, MITSU HARU y
TAKAYANAGI, HISAO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 925 280 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

Método de producción de alcohol 4-alcoxi-3-(trifluorometil)benzílico

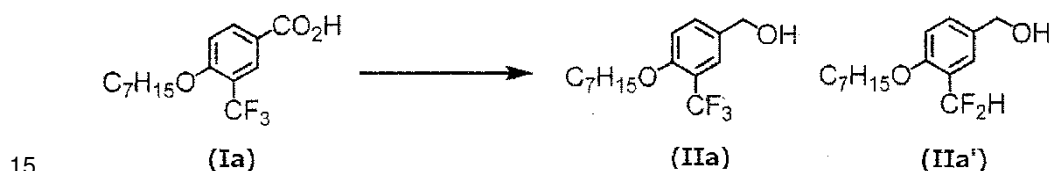
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un método para reducir un derivado de ácido benzoico a un derivado de alcohol benzílico y, en particular, se refiere a un método de producción de alcohol 4-alcoxi-3-trifluorometilbenzílico útil como compuesto intermedio de producción para productos farmacéuticos.

Antecedentes de la Técnica

10 El documento 1 citado describe un método de producción de hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol, útil como medicamento superior en una acción inmunosupresora, una acción supresora del rechazo y similares.

El método de producción incluye una etapa de reducir ácido 4-heptiloxi-3-trifluorometilbenzoico (Ia) a alcohol 4-heptiloxi-3-trifluorometilbenzílico (IIa). Sin embargo, esta etapa tiene un problema de relación de conversión baja o un problema de producción del subproducto (IIa') resultante de la reducción de un grupo trifluorometilo junto con el compuesto (IIa).



En particular, dado que una serie de análogos derivados del subproducto (IIa') son difíciles de eliminar en las etapas posteriores, la producción de una sustancia farmacológica para productos farmacéuticos, cuya alta calidad se solicita, requiere una estricta supresión de la producción de la misma.

Lista de Documentos

20 Documento de Patente

documento de patente 1: WO 2007/069712

Sumario de la invención

Problemas que debe resolver la invención

25 Un objeto de la presente invención es proporcionar un método de producción de alcohol 4-alcoxi-3-trifluorometilbenzílico, que muestra una alta relación de conversión y que puede suprimir estrictamente la producción de un subproducto.

[Medios para Resolver los Problemas]

30 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos en un intento de resolver el problema mencionado anteriormente y han descubierto que el compuesto (II) se puede producir con una alta relación de conversión y sin producir un subproducto resultante de la reducción de un grupo trifluorometilo usando, como agente, DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio) comparativamente fácil de usar a una escala de producción comercial en una etapa para reducir el ácido 4-alcoxi-3-trifluorometilbenzoico (en lo sucesivo al que también se alude como compuesto (I)) a alcohol 4-alcoxi-3-trifluorometilbenzílico (en lo sucesivo al que también se alude como compuesto (II)), lo que dio como resultado la completación de la presente invención.

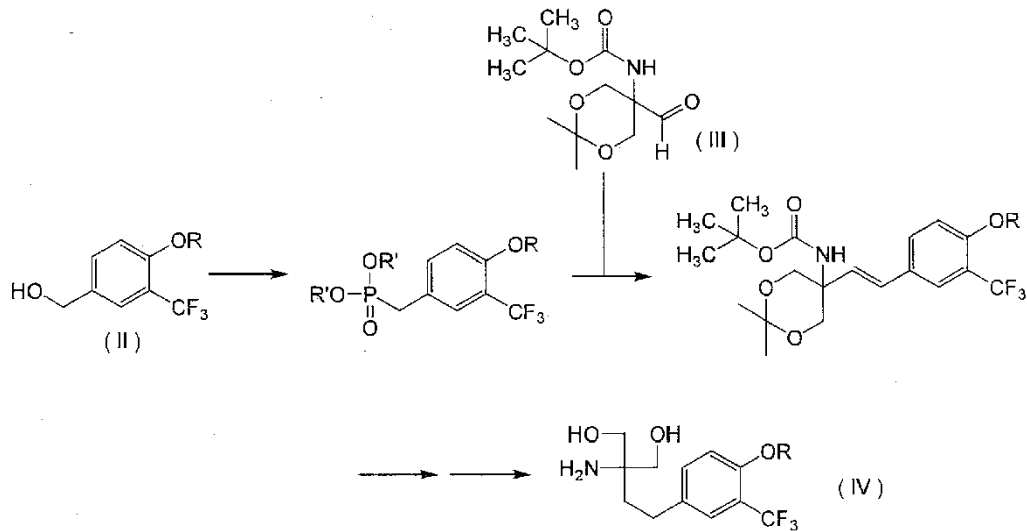
35 Por tanto, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un método de producción de un compuesto representado por la siguiente fórmula (II) (es decir, compuesto (II)), comprendiendo el método reducir un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) (es decir, compuesto (I)) usando hidruro de diisobutilaluminio:



40 en donde R es alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

5 [2] Un método de producción de un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV) (en lo sucesivo al que también se alude como compuesto (IV)) o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método esterificar con dialquil-fosfonato-un grupo hidroxilo de un compuesto representado por la siguiente fórmula (II) (es decir, compuesto (II)) obtenido por el método descrito en el [1] mencionado anteriormente, haciendo reaccionar el compuesto resultante con un compuesto representado por la siguiente fórmula (III) (en lo sucesivo al que también se alude como compuesto (III)), e hidrolizar y reducir adicionalmente el compuesto obtenido:



en donde R es alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y R' es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

[3] El método de producción del [1] o [2] mencionado anteriormente, en donde R es un grupo heptilo.

10 [4] El método de producción del [2] mencionado anteriormente, en donde R es un grupo heptilo, y el compuesto representado por la fórmula (IV) (es decir, el compuesto (IV)) o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo es 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol.

15 [5] El método de producción del [2] mencionado anteriormente, en donde R es un grupo heptilo, y el compuesto representado por la fórmula (IV) (es decir, el compuesto (IV)) o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo es hidrocloreuro de 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol.

Efecto de la invención

De acuerdo con la presente invención, se puede producir alcohol 4-alcoxi-3-trifluorometilbencílico con una alta relación de conversión, al tiempo que se suprime estrictamente la producción de un subproducto.

Descripción de Realizaciones

20 La presente invención proporciona un método de producción del compuesto (II), que comprende reducir el compuesto (I) usando hidruro de diisobutilaluminio. Este método de producción se muestra por la siguiente Etapa 1.

(Etapa 1)



en donde R es alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

25 Ejemplos del "alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono" para R incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,1-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 1-etilpentilo, octilo, nonilo, decilo y similares. El "alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono" para R es preferiblemente alquilo que tiene de 5 a 9 átomos de carbono, más preferiblemente, alquilo que tiene 7 átomos de carbono, más preferiblemente, un grupo heptilo.

30

La reacción de reducción en la Etapa 1 se realiza en un disolvente inerte apropiado. Ejemplos del disolvente inerte aquí incluyen éteres (p. ej., tetrahidrofurano, éter dietílico), hidrocarburos (p. ej., tolueno, hexano), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano) y similares, y dos o más tipos de estos puede usarse en una mezcla en una relación apropiada. El disolvente inerte es preferiblemente éteres, hidrocarburos o un disolvente mixto de los mismos, más preferiblemente tetrahidrofurano, tolueno o un disolvente mixto de los mismos.

Como compuesto (I) puede usarse, por ejemplo, uno preparado por el método descrito en el documento WO 2007/069712, o puede usarse directamente uno disponible comercialmente. Aunque la concentración de compuesto (I) no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 1 mmol a 100 mmol, preferiblemente de 2 mmol a 50 mmol, más preferiblemente de 5 mmol a 30 mmol, con respecto a 100 mL de un disolvente inerte.

Como hidruro de diisobutilaluminio, se puede usar uno disponible comercialmente, o se puede usar uno obtenido disolviendo previamente en el disolvente inerte arriba mencionado. Aunque la cantidad de hidruro de diisobutilaluminio a utilizar no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 2 mol a 30 mol, preferiblemente de 3 mol a 10 mol, más preferiblemente de 4 mol a 6 mol, por 1 mol de compuesto (I).

La reacción de reducción en la Etapa 1 puede iniciarse, por ejemplo, añadiendo gota a gota hidruro de diisobutilaluminio, previamente disuelto en el disolvente inerte mencionado anteriormente, para dar una solución de compuesto (I) en el disolvente inerte mencionado anteriormente.

La reacción de reducción de la Etapa 1 puede realizarse bajo una atmósfera de gas inerte (p. ej., nitrógeno, argón y similares).

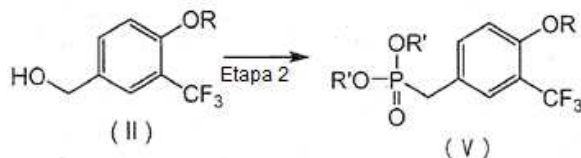
Aunque la temperatura de reacción de la Etapa 1 no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 0°C a 120°C, preferiblemente de 20°C a 90°C, más preferiblemente de 40°C a 70°C.

Aunque el tiempo de reacción de la Etapa 1 no está particularmente limitado, es, por ejemplo, de 5 min a 30 h, preferiblemente de 1 h a 10 h.

Después de la reacción de reducción en la Etapa 1, la interrupción de la reacción, la extracción, el lavado, el secado, la eliminación del disolvente y similares se llevan a cabo mediante métodos generales. Además, según sea necesario, la purificación se puede realizar mediante cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía líquida, recristalización y similares. Además, el producto obtenido puede usarse directamente sin un tratamiento de purificación para la siguiente etapa.

La presente invención proporciona un método de producción de compuesto (IV) o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método esterificar con dialquil-fosfonato un grupo hidroxilo de compuesto (II) obtenido en la Etapa 1 (en adelante, al producto resultante aquí se le alude como compuesto (V)), haciendo reaccionar el compuesto resultante con compuesto (III) e hidrolizando y reduciendo adicionalmente el compuesto obtenido (en lo sucesivo al que se alude como compuesto (VI)). El método de producción se muestra en las siguientes Etapas 2 a 4.

(Etapa 2)



en donde R es como se definió anteriormente y R' es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

Ejemplos del "alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono" para R' incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo. Se prefiere metilo o etilo, se prefiere más metilo.

La etapa 2 se puede realizar mediante métodos y condiciones bien conocidos por los expertos ordinarios en la técnica. Por ejemplo, un grupo hidroxilo de compuesto (II) se convierte en un grupo lábil usando un agente halogenante y similares (al producto resultante aquí se le alude como un grupo lábil) y se lleva a cabo la reacción de Arbuzov usando fosfito de trialquilo, o la esterificación con dialquil-fosfonato se realiza usando dialquifosfito (p. ej., dimetilfosfito, etc.) en condiciones básicas para dar compuesto (V).

La reacción para convertir en un grupo lábil en la Etapa 2 se puede realizar en un disolvente inerte apropiado. Ejemplos del disolvente inerte aquí incluyen hidrocarburos (p. ej., tolueno, hexano), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo), éteres (p. ej., tetrahidrofurano, éter dietílico), cetonas (p. ej., acetona), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida), nitrilos (p. ej., acetonitrilo), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido) y similares, y se pueden usar dos o más tipos de estos en una mezcla en una relación apropiada. El disolvente inerte es preferiblemente hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, amidas o un disolvente mixto de los mismos.

Aunque la concentración del compuesto (II) en la reacción para convertir en un grupo lábil en la Etapa 2 no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 1 mmol a 300 mmol con respecto a 100 mL del disolvente inerte.

5 Ejemplos del agente halogenante incluyen agentes de cloración, tales como ácido clorhídrico concentrado, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, oxicloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo; agentes bromantes, tales como bromuro de tionilo, tribromuro de fósforo y similares. La cantidad del agente halogenante a utilizar es, por ejemplo, de 1 mol a 5 mol, preferiblemente de 1 mol a 2 mol, por 1 mol de compuesto (II). Cuando se usa un agente de halogenación, se puede usar adicionalmente una base. Las bases utilizables aquí incluyen bases orgánicas, tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares. La cantidad de base a utilizar es, por ejemplo, una cantidad catalítica.

10 Una reacción para convertir en un grupo lábil (halogenado) también se puede realizar de manera similar mediante la reacción de Appel usando una combinación de trifenilfosfina, tetracloruro de carbono y una base en lugar del agente halogenante.

15 Aunque la temperatura de reacción de la reacción para convertir en un grupo lábil en la Etapa 2 no está particularmente limitada, es, por ejemplo, -40°C a 150°C, preferiblemente, -30°C a 50°C. Aunque el tiempo de reacción de la reacción para convertir en un grupo lábil no está particularmente limitado, es, por ejemplo, de 5 min a 30 h, preferiblemente de 10 min a 6 h.

20 Después de que la reacción para convertir en un grupo lábil en la Etapa 2, la interrupción de la reacción, la extracción, el lavado, el secado, la eliminación del disolvente y similares se llevan a cabo mediante métodos generales. Además, según sea necesario, la purificación se puede realizar mediante cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía líquida, recristalización y similares. Además, el producto obtenido puede usarse directamente sin un tratamiento de purificación para la siguiente etapa.

25 La reacción de esterificación con dialquil-fosfonato de la Etapa 2 también se puede realizar en un disolvente inerte apropiado. Ejemplos del disolvente inerte aquí incluyen hidrocarburos (p. ej., tolueno, xileno, hexano), éteres (p. ej., tetrahidrofurano, éter dietílico), cetonas (p. ej., acetona), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida), nitrilos (p. ej., acetonitrilo), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido) y similares, y se pueden usar dos o más tipos de estos en una mezcla en una relación apropiada. Cuando se usa fosfito de dialquilo, el disolvente inerte es preferiblemente amidas.

Aunque la concentración de la forma del grupo lábil en la reacción de esterificación con dialquil-fosfonato en la Etapa 2 no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 1 mmol a 200 mmol por 100 mL del disolvente inerte.

30 Cuando se usa fosfito de dialquilo, la cantidad a usar del mismo es, por ejemplo, de 1 mol a 50 mmol, preferiblemente de 1 mol a 20 mol, por 1 mol de la forma del grupo lábil.

35 Ejemplos de la base cuando se usa fosfito de dialquilo incluyen bases inorgánicas, tales como hidrógeno-carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio y similares, y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares. La cantidad de base a utilizar es, por ejemplo, de 1 mol a 10 mol, preferiblemente de 1 mol a 5 mol, por 1 mol de la forma del grupo lábil.

40 Cuando se usa fosfito de dialquilo, se puede usar adicionalmente un catalizador de transferencia de fase. Ejemplos del catalizador de transferencia de fase incluyen sales de amonio cuaternario, tales como bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio y similares, y similares. La cantidad del catalizador de transferencia de fase a utilizar es, por ejemplo, de 1 mol a 5 mol, preferiblemente de 1 mol a 3 mol, por 1 mol de la forma del grupo lábil.

Aunque la temperatura de reacción, cuando se usa fosfito de dialquilo, no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 0°C a 100°C. Aunque el tiempo de reacción cuando se usa fosfito de dialquilo no está particularmente limitado, es, por ejemplo, de 5 min a 50 h.

45 Por otro lado, cuando se usa fosfito de dialquilo (en el caso de la reacción de Arbuzov), el disolvente inerte es preferiblemente hidrocarburos tales como xileno.

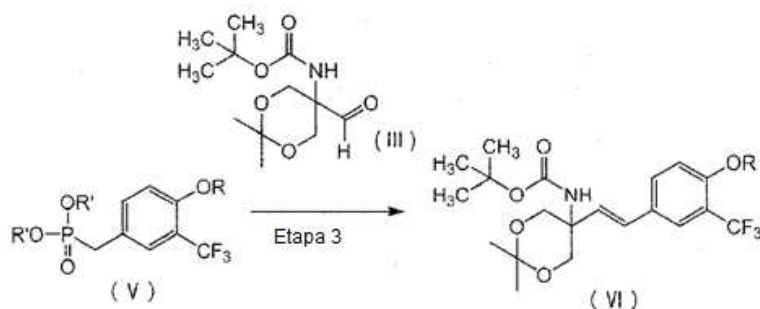
La cantidad de fosfito de dialquilo a utilizar para la reacción de Arbuzov es, por ejemplo, de 1 mol a una cantidad en exceso, por 1 mol de la forma del grupo lábil.

50 Aunque la temperatura de reacción de la reacción de Arbuzov no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 100°C a 170°C. Aunque el tiempo de reacción de la reacción de Arbuzov no está particularmente limitado, es, por ejemplo, de 30 min a 12 h.

Después de la reacción de esterificación con dialquil-fosfonato en la Etapa 2, la interrupción de la reacción, la extracción, el lavado, el secado, la eliminación del disolvente y similares se realizan mediante métodos generales. Además, según sea necesario, la purificación se puede realizar mediante cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía líquida, recristalización y similares. Además, el producto obtenido puede usarse directamente sin un

tratamiento de purificación para la siguiente etapa.

(Etapa 3)



en donde R y R' son como se definieron anteriormente.

- 5 La Etapa 3 se puede realizar mediante métodos y condiciones bien conocidos por los expertos ordinarios en la técnica. Por ejemplo, el compuesto (VI) se puede obtener sometiendo compuesto (V) y compuesto (III) a la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons en presencia de una base (a la que se alude en lo sucesivo reacción de Horner).

10 La reacción de Horner en la Etapa 3 se puede realizar en un disolvente inerte apropiado. Ejemplos del disolvente inerte incluyen alcoholes (p. ej., metanol, etanol), éteres (p. ej., tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano), hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, hexano), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido) y similares, y se pueden usar dos o más tipos de estos en una mezcla en una relación apropiada. El disolvente inerte es preferiblemente éteres, amidas o una mezcla de disolventes de los mismos.

15 Aunque la concentración de compuesto (V) en la reacción de Horner en la Etapa 3 no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de 1 mmol a 200 mmol por 100 mL de un disolvente inerte.

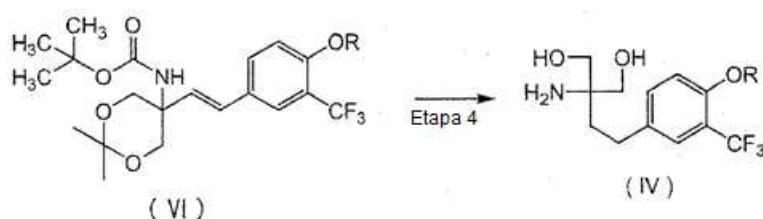
Como compuesto (III), por ejemplo, se puede usar uno preparado por el método descrito en el documento WO 2007/069712, o puede usarse directamente uno disponible comercialmente. La cantidad de compuesto (III) a utilizar es, por ejemplo, de 1 mol a 5 mol, preferiblemente de 1 mol a 3 mol, por 1 mol de compuesto (V).

20 Ejemplos de la base en la reacción de Horner en la Etapa 3 incluyen bases inorgánicas, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc.-butóxido de potasio, hexametildisilazano de litio, hexametildisilazano de sodio y hexametildisilazano de potasio. La cantidad de la base a utilizar es, por ejemplo, de 1 mol a 10 mol por 1 mol de compuesto (V).

25 Si bien la temperatura de reacción de la reacción de Horner en la Etapa 3 no está particularmente limitada, es, por ejemplo, de -80°C a 200°C, preferiblemente de -20°C a la temperatura de reflujo, más preferiblemente de -5°C a 5°C. Aunque el tiempo de reacción de la reacción de Horner en la Etapa 3 no está particularmente limitado, es, por ejemplo, de 5 min a 50 h, preferiblemente de 30 min a 12 h.

30 Después de la reacción de Horner en la Etapa 3, la interrupción de la reacción, la extracción, el lavado, el secado, la eliminación del disolvente y similares se realizan mediante métodos generales. Además, según sea necesario, la purificación se puede realizar mediante cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía líquida, recristalización y similares. Además, el producto obtenido puede usarse directamente sin un tratamiento de purificación para la siguiente etapa.

(Etapa 4)



en donde R es como se definió anteriormente.

- 35 La Etapa 4 se puede realizar mediante métodos y condiciones bien conocidos por los expertos ordinarios en la técnica. Por ejemplo, compuesto (VI) se puede desproteger sometándolo a hidrólisis en condiciones ácidas (de aquí en adelante, al producto resultante aquí se le alude como un producto resultante de la hidrólisis), y la olefina se reduce

usando una fuente de hidrógeno y un catalizador de reducción para dar el compuesto (IV).

La hidrólisis en la Etapa 4 se puede realizar en un disolvente apropiado según sea necesario. Ejemplos del disolvente aquí incluyen agua, alcoholes (p. ej., metanol, etanol, terc.-butanol), hidrocarburos (p. ej., tolueno, hexano), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano), éteres (p. ej., tetrahidrofurano, éter dietílico), cetonas (p. ej., acetona), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida), nitrilos (p. ej., acetonitrilo), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido) y similares, y dos o más tipos de estos pueden usarse en una mezcla a una relación adecuada.

La concentración de compuesto (VI) en la hidrólisis en la Etapa 4 no está particularmente limitada, siempre que no ejerza una influencia adversa sobre el progreso de la reacción.

El ácido a usar en la hidrólisis en la Etapa 4 es preferiblemente un ácido fuerte. Ejemplos del ácido fuerte incluyen ácidos fuertes inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y similares, y ácidos orgánicos fuertes, tales como ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico y similares. La cantidad del ácido fuerte a utilizar es generalmente de 1 mol a una cantidad en exceso por 1 mol de compuesto (VI).

Si bien la temperatura de reacción de la reacción de hidrólisis en la Etapa 4 no está particularmente limitada, es, por ejemplo, -20°C hasta la temperatura de reflujo, preferiblemente la temperatura de reflujo. Aunque el tiempo de reacción de la hidrólisis en la Etapa 4 no está particularmente limitado, es, por ejemplo, de 5 min a 50 h.

Después de la hidrólisis en la Etapa 4, la interrupción de la reacción, la extracción, el lavado, el secado, la eliminación del disolvente y similares se realizan según sea necesario mediante métodos generales. Además, la purificación se puede realizar mediante cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía líquida, recristalización y similares. Además, el producto obtenido puede usarse directamente sin un tratamiento de purificación para la siguiente etapa.

La reacción de reducción en la Etapa 4 se puede realizar según sea necesario en un disolvente apropiado. Ejemplos del disolvente aquí incluyen aquellos similares a los usados para la hidrólisis. La concentración del producto resultante de la hidrólisis en la reacción de reducción en la Etapa 4 no está particularmente limitada, siempre que no ejerza una influencia adversa sobre el progreso de la reacción.

Ejemplos de la fuente de hidrógeno de la reacción de reducción en la Etapa 4 incluyen hidrógeno gaseoso, ácido fórmico, formiato de sodio, formiato de amonio, ciclohexeno, sal de ácido fosfínico, hidrazina y similares. Cuando se usa gas hidrógeno como fuente de hidrógeno, la reacción se realiza bajo una presión de hidrógeno de 101 kPa a 2,03 MPa (1-20 atm).

Ejemplos del catalizador de reducción en la reacción de reducción en la Etapa 4 incluyen paladio sobre carbono, negro de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio sobre carbono, óxido de platino, negro de platino, platino paladio, platino sobre carbono, níquel Raney, cobalto Raney y similares. La cantidad del catalizador de reducción a utilizar es, por ejemplo, generalmente de 0,0001 mol a 0,1 mol por 1 mol de un producto resultante de la hidrólisis.

Aunque la temperatura de reacción de la reacción de reducción en la Etapa 4 no está particularmente limitada, es, por ejemplo, -20°C a la temperatura de reflujo. Aunque el tiempo de reacción de la reacción de reducción en la Etapa 4 no está particularmente limitado, es, por ejemplo, de 5 min a 100 h.

Después de la reacción de reducción en la Etapa 4, la interrupción de la reacción, la extracción, el lavado, el secado, la eliminación del disolvente y similares se llevan a cabo según sea necesario mediante métodos generales. Además, la purificación se puede realizar mediante cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía líquida, recristalización y similares.

En una realización, compuesto (IV) o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol. En otra realización, el compuesto (IV) o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol.

Ejemplos de la "sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" en la presente memoria descriptiva incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, nitrato, sulfato, fosfato y similares, y sales de ácidos orgánicos, tales como acetato, tartrato, citrato, fumarato, maleato, toluenosulfonato, metanosulfonato y similares. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal hidrocloreto.

Cada compuesto en el método de producción de la presente invención puede ser un solvato del mismo (p. ej., hidrato (p. ej., monohidrato, dihidrato y similares)) o un no solvato (p. ej., no hidrato y similares).

Cada compuesto en el método de producción de la presente invención también incluye compuestos marcados o sustituidos con un isótopo (p. ej., ²H, ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ³⁵S, ¹²⁵I) y similares.

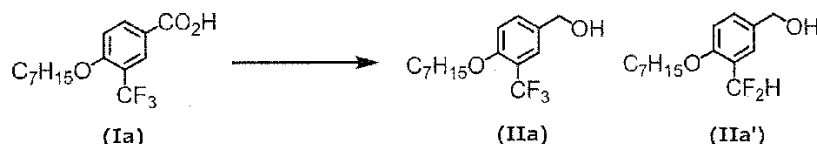
Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle haciendo referencia a los siguientes Ejemplos. Estos no limitan la presente invención y la presente invención puede cambiarse dentro del intervalo sin desviarse del intervalo de la

presente invención.

(Estudio de las condiciones de reducción del ácido 4-heptiloxi-3-trifluorometilbenzoico)

5 A continuación, se estudiaron las condiciones de reacción de una etapa de reducción del ácido 4-heptiloxi-3-trifluorometilbenzoico (en lo sucesivo, al que se alude como compuesto (Ia)) a alcohol 4-heptiloxi-3-trifluorometilbencílico (en lo sucesivo al que se alude como compuesto (IIa)).



Ejemplo 1

10 En una atmósfera de nitrógeno, a una solución de compuesto (Ia) (30,0 g, 98,6 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (240 mL) se añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) al 25% en tolueno (332 mL, 493 mmol), y la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota metanol (15,80 g, 493 mmol). La solución obtenida se añadió gota a gota a ácido clorhídrico 2 N (296 mL, 592 mmol) y la mezcla se agitó de 50°C hasta 60°C durante 30 min y se analizó. Como resultado, la relación de conversión al compuesto objeto (IIa) fue del 98,4%. Por otro lado, no se detectó un subproducto tal como alcohol 3-difluorometil-4-heptiloxibencílico (en lo sucesivo al que se alude como compuesto (IIa')).

15 Ejemplo Comparativo 1

A una solución del compuesto (Ia) (6,50 g, 21,4 mmol) en tolueno (45,5 mL) se añadió gota a gota una solución de Red-Al (marca comercial registrada) (hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio) (16,6 g, 53,4 mmol) en tolueno (19,5 mL) y la mezcla se agitó a casi temperatura ambiente durante 5 h y se analizó. Como resultado, la relación de conversión al compuesto objeto (IIa) fue del 99,3%. Por otro lado, se produjo un 0,3% de compuesto (IIa') como subproducto.

20 Ejemplo Comparativo 2

25 A una mezcla de NaBH₄ (0,62 g, 16,5 mmol) y THF (6,0 mL) se añadió gota a gota una solución de compuesto (Ia) (2,0 g, 6,6 mmol) en THF (8,0 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de anhídrido trifluoroacético (TFA) (1,88 g, 16,5 mmol) en THF (4,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se analizó. Como resultado, la relación de conversión al compuesto objeto (IIa) fue del 12,4%. Por otro lado, no se detectó un subproducto como el compuesto (IIa').

Ejemplo Comparativo 3

30 A una solución de compuesto (Ia) (2,0 g, 6,6 mmol) en THF (14,0 mL) se le añadió gota a gota una solución de complejo de BH₃•N,N-dietilanilina (2,26 g, 13,9 mmol) en THF (19,5 mL) y la mezcla se agitó a casi temperatura ambiente durante 5 h y se analizó. Como resultado, la relación de conversión al compuesto objeto (IIa) fue del 79,3%. Por otro lado, se produjo un 1,5% del compuesto (IIa') como subproducto.

Los resultados anteriores se muestran en la siguiente Tabla 1.

[Tabla 1]

	agente reductor (cantidad utilizada (equivalentes molares))	disolvente	temperatura (°C)	tiempo (h)	tasa de conversión (%)	de subproducto (%)
Ej. 1	DIBAL (5,0)	tolueno/THF	50	2	98,4	no detectado
Ej. Comp. 1	Red-Al (2,5)	tolueno	20	5	99,3	0,3
Ej. Comp. 2	NaBH ₄ (2,5), TFA (2,5)	THF	30	3	12,4	no detectado
Ej. Comp. 3	Complejo BH ₃ -dietilanilina (2.1)	THF	30	5	79,3	1,5

La relación de conversión (%) y el subproducto (%) se determinaron mediante análisis de HPLC.

35 (Condiciones de análisis de HPLC)

columna: YMC-Pack Pro C18, AS12S05-1506WT (YMC)

temperatura de la columna: 40°C

fase móvil: A tampón NaClO₄ 50 mM (pH 2,5), B acetonitrilo

Se utilizó un gradiente de concentración lineal desde la concentración inicial de A/B = 40/60 a A/B = 10/90 40 min más tarde.

caudal de la fase móvil: 1,0 ml/min

5 tiempo de análisis: 40 min

En las condiciones de análisis, el tiempo de retención del compuesto (Ia), el compuesto (IIa) y el compuesto (IIa') fue de aproximadamente 20,8 min, aproximadamente 20,2 min y aproximadamente 17,3 min, respectivamente.

(tasa de conversión (%))

$$\frac{(\% \text{ área pico de compuesto (IIa)})}{(\% \text{ área pico de compuesto (Ia)}) + (\% \text{ área pico de compuesto (IIa)})} \times 100$$

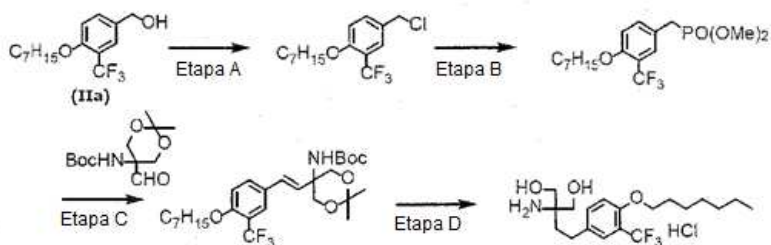
10 <subproducto (%)>

% de área pico de compuesto (IIa') con respecto al pico total (= 100%)

En las condiciones de reacción de los Ejemplos Comparativos 1 y 3 se detectaron subproductos tales como compuesto (IIa'). Cuando el compuesto (IIa') se produce como un subproducto, las condiciones de reacción no son adecuadas para la producción de una sustancia farmacológica para un producto farmacéutico que se requiere que tenga alta calidad, ya que una serie de análogos derivados de este compuesto (IIa') son difíciles de eliminar en las etapas siguientes. En las condiciones de reacción del Ejemplo Comparativo 2, no se detecta un subproducto tal como el compuesto (IIa'); sin embargo, las condiciones de reacción no son igualmente adecuadas, ya que la relación de conversión a compuesto (IIa) es baja.

(Preparación de hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol)

20 A continuación, se preparó hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol a partir de compuesto (IIa), basándose en la ruta mostrada en el siguiente esquema.



Ejemplo 2

Síntesis de cloruro de 4-heptiloxi-3-trifluorometilbencilo (Etapa A)

25 A una solución de compuesto (IIa) (26,8 g) en cloruro de metileno (107 mL) se añadieron varias gotas de N,N-dimetilformamida y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (8,09 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h y se añadió agua (50 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se extrajo mediante reparto, se lavó con agua (50 mL) e hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado (70 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar cloruro de 4-heptiloxi-3-trifluorometilbencilo (28,3 g) en forma de cristales blancos.

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J = 6,5Hz), 1,26-1,54 (8H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,56 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 8,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,9 Hz)

Ejemplo 3

Síntesis de (4-heptiloxi-3-trifluorometilbencil)fosfonato de dimetilo (Etapa B)

35 A una solución de cloruro de 4-heptiloxi-3-trifluorometilbencilo (6,00 g, 19,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (36 mL) se añadió fosfito de dimetilo (2,57 g, 23,3 mmol), carbonato de cesio (7,60 g, 23,3 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (7,54 g, 20,4 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 día. Se añadieron tolueno (36 mL) y agua (18 mL) para repartir y la capa orgánica obtenida se lavó dos veces con una solución mixta de N,N-dimetilformamida (18 mL) y agua (18 mL). Después de la concentración a presión reducida, se realizó una purificación en columna usando hexano y

acetato de etilo para dar (4-heptiloxi-3-trifluorometilbencil)fosfonato de dimetilo (4,71 g).

MS (ESI) m/z: 383 [M + H]

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,20-1,41 (6H, m), 1,43-1,49 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 3,09 (1H, s), 3,14 (1H, s), 3,68 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,02 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,41-7,44 (2H, m)

5 Ejemplo 4

Síntesis de éster terc-butílico del ácido (E)-{2,2-dimetil-5-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)vinil]-1,3-dioxan-5-il}carbámico (Etapa C)

Una solución mixta de una solución de (4-heptiloxi-3-trifluorometilbencil)fosfonato de dimetilo (1,18 g, 3,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,25 mL) y una solución de éster terc-butílico del ácido (2,2-dimetil-5-formil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (961 mg, 3,71 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió gota a gota a una solución de terc-butóxido de potasio (1,28 g, 11,4 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 6 h. Se añadieron heptano (7 mL) y agua (3 mL) para repartir y la capa orgánica obtenida se lavó dos veces con agua (3 mL) y se concentró. Se añadió heptano y la mezcla se enfrió en un baño de hielo y los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para dar éster terc-butílico del ácido (E)-{2,2-dimetil-5-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)vinil]-1,3-dioxan-5-il}carbámico (0,99 g).

MS (ESI) m/z: 516 [M + H]

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,29-1,38 (6H, m), 1,44-1,59 (17H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 3,83-3,93 (2H, m), 3,93-4,08 (4H, m), 5,21 (1H, s ancho), 6,10 (1H, d ancho, J = 16,5 Hz), 6,48 (1H, d, J = 16,5 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,6,2,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,0 Hz)

20 Ejemplo 5

Síntesis de hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol

(Etapa D)

Una solución de éster terc-butílico del ácido (E)-{2,2-dimetil-5-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)vinil]-1,3-dioxan-5-il}carbámico (6,50 g, 12,6 mmol) en metanol (65 mL) se calentó a 50°C, se añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico concentrado (2,55 g) en metanol (5,3 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 h. Después de enfriar hasta casi la temperatura ambiente, se añadió paladio sobre carbono al 5% (0,33 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 3 h, se filtró y el residuo se lavó con metanol (39 mL). El filtrado se concentró y se agitó a 5°C durante 1 hora. Se añadió agua (32,5 mL) y la mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua (13 mL) y se secaron a presión reducida para dar hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol (4,83 g).

MS (ESI) m/z: 378 [M + H]

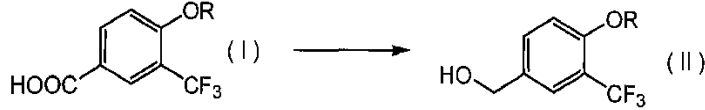
Aplicabilidad industrial

De acuerdo con el método de producción de la presente invención, se puede producir alcohol 4-alcoxi-3-trifluorometilbencílico con una alta relación de conversión, al tiempo que se suprime estrictamente la producción de un subproducto. Por lo tanto, el método de producción de la presente invención es adecuado para la producción de una sustancia farmacológica para un producto farmacéutico que se requiere que tenga alta calidad.

Esta solicitud se basa en una solicitud de patente N° 2016-149905 presentada en Japón el 29 de julio de 2016.

REIVINDICACIONES

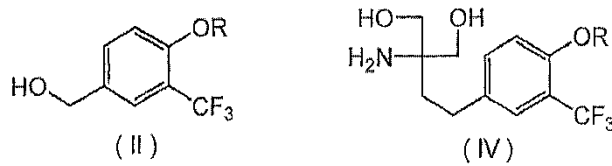
1. Un método de producción de un compuesto representado por la siguiente fórmula (II), comprendiendo el método reducir un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) usando hidruro de diisobutilaluminio:



5 en donde R es alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; y

en donde la reacción de reducción se realiza en un disolvente inerte apropiado.

2. Un método de producción de un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV) o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método usar un compuesto representado por la siguiente fórmula (II) obtenido por el método de acuerdo con la reivindicación 1:

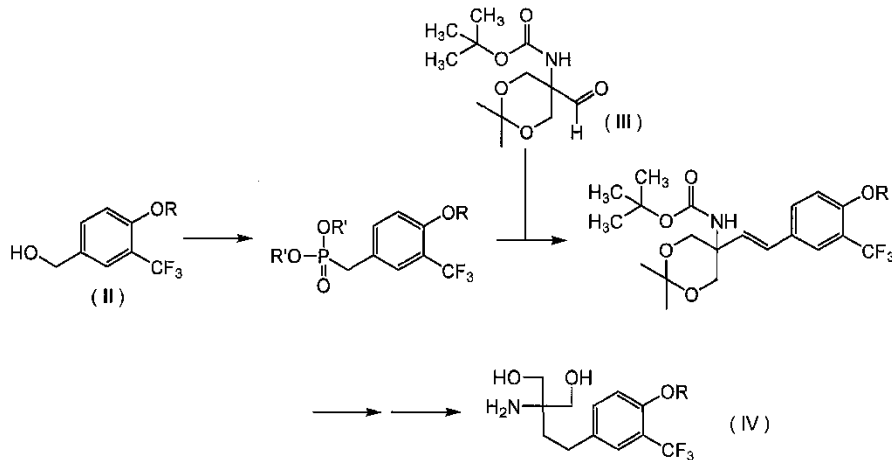


10

en donde R es alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

3. Un método de producción de un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV) o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método esterificar con dialquil-fosfonato un grupo hidroxilo de un compuesto representado por la siguiente fórmula (II) obtenido por el método de acuerdo con la reivindicación 1, haciendo reaccionar el compuesto resultante con un compuesto representado por la siguiente fórmula (III), e hidrolizando y reduciendo adicionalmente el compuesto obtenido:

15



en donde R es alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y R' es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

20

4. El método de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R es un grupo heptilo.

5. El método de producción según la reivindicación 2 o 3, en el que R es un grupo heptilo, y el compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo es 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol.

25

6. El método de producción según la reivindicación 2 o 3, en el que R es un grupo heptilo, y el compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo es hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol.