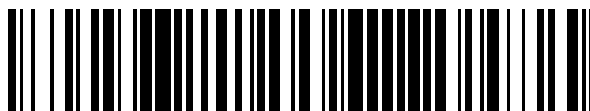


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 952 567**

51 Int. Cl.:

C07D 265/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2020 PCT/EP2020/063843**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2020 WO20234245**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2020 E 20725719 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2023 EP 3972961**

54 Título: **Método para la preparación de Carsalam**

30 Prioridad:

20.05.2019 WO PCT/CN2019/087542
14.06.2019 EP 19180140

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.11.2023

73 Titular/es:

LONZA GUANGZHOU PHARMACEUTICAL LTD.
(100.0%)
68, Huangge Dadaobei Nansha District
511455 Guangzhou, CN

72 Inventor/es:

LIN, XINGBANG y
ZHOU, JI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 952 567 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 para la preparación de Carsalam

- 5 La invención describe un método para la preparación de Carsalam mediante una reacción de salicilamida con carbonato de dietilo en presencia de un etóxido alcalino.

Antecedentes de la invención

- 10 El Carsalam se conoce como un analgésico.

El documento WO 00/46182 A1 describe en el ejemplo 1 la preparación de Carsalam a partir de salicilamida con cloroformiato de etilo en los solventes piridina y acetonitrilo y con un rendimiento del 85 %.

- 15 El cloroformiato de etilo es un químico altamente tóxico cuyo uso está regulado, por ejemplo, en China y, por lo tanto, representa un riesgo para el medio ambiente, especialmente para los trabajadores durante la producción. Además, es sensible a la humedad y reacciona con el agua, lo que requiere medidas respectivas al manipularlo.

- 20 El uso de los dos solventes, piridina y acetonitrilo agrega costos a un proceso, ya que los solventes deben desecharse de alguna manera o deben reciclarse, ambos nuevamente crean costos.

Existía la necesidad de un método para la preparación de Carsalam con alto rendimiento y alta pureza, pero con menos desventajas que el descrito en el documento WO 00/46182 A1.

- 25 EINHORN ALFRED Y OTROS "Zur Kenntnis des Carbonylsalicylamide", BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, WILEY-VCH VERLAG GMBH, vol. 35, (1902), páginas 3653-3656, describe la reacción de salicilamida con carbonato de difenilo.

- 30 STEPHEN W. KING Y OTROS: "Intramolecular Ureide and Amide Group Participation in Reactions of Carbonate Diesters", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 114, núm. 27, (1992), páginas 10715-10721, 02 describe la reacción de salicilamida con cloroformiato de p-nitrofenilo en presencia de piridina.

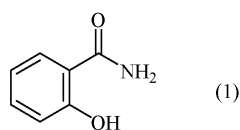
- 35 A. BOGISCH: "Ueber Carbonylsalicylamid", CHEMIKER-ZEITUNG, CHEMISCHE APPARATUR, vol. 13, núm. 66, 1889, página 1078, indica la preparación de Carsalam mediante la reacción de salicilamida con cloroformiato de etilo.

- 40 Inesperadamente se encontró que el uso de carbonato de dietilo proporciona altos rendimientos, alta pureza, sin necesidad de los solventes piridina o acetonitrilo; además el carbonato de dietilo no es tóxico, su uso no está regulado como en el caso del cloroformiato de etilo, y el carbonato de dietilo no es sensible a la humedad, no reacciona con el agua, todo esto hace que su manejo sea más fácil y seguro para el medio ambiente.

Abreviaturas

Compuesto de Carsalam de fórmula (3)

45



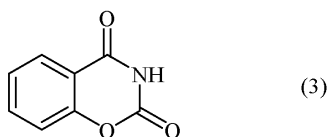
50

Compuesto de salicilamida de fórmula (1)

Resumen de la invención

El objeto de la invención es un método para la preparación de compuesto de fórmula (3)

55

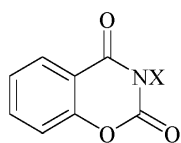


60

con dos reacciones subsecuentes REAC1 y REAC2;

en la primera reacción REAC1 se hace reaccionar salicilamida con carbonato de dietilo en presencia de un etóxido alcalino para proporcionar el compuesto de fórmula (3-X)

65



(3-X)

5 en la segunda reacción REAC2, el compuesto de fórmula (3-X) obtenido a partir de REAC1 se hace reaccionar con un ácido de Bronsted para proporcionar el compuesto de fórmula (3);

10 X es Na o K;

el etóxido alcalino es NaOEt o KOEt.

Descripción detallada de la invención

15 Las tres sustancias salicilamida, carbonato de dietilo y etóxido alcalino se pueden mezclar en REAC1 en cualquier secuencia; preferentemente, para REAC1 se mezclan primero carbonato de dietilo y salicilamida, luego se agrega el etóxido alcalino a la mezcla.

20 Preferentemente, la cantidad molar de etóxido alcalino en REAC1 es de 1 a 2 veces, con mayor preferencia de 1 a 1,75 veces, aún con mayor preferencia de 1 a 1,5 veces, especialmente de 1,1 a 1,5 veces, más especialmente de 1,2 a 1,4 veces, de la cantidad molar de salicilamida.

25 Preferentemente, el etóxido alcalino se usa en REAC1 en forma de una solución en etanol; con mayor preferencia con una concentración de 10 a 25 % en peso, aún con mayor preferencia de 15 a 25 % en peso, especialmente de 18 a 22 % en peso, más especialmente de 19 a 22 % en peso, de etóxido basado en el peso de la solución.

30 Preferentemente, la cantidad molar de carbonato de dietilo en REAC1 es de 1 a 5 veces, con mayor preferencia de 1 a 4 veces, aún con mayor preferencia de 2 a 4 veces, especialmente de 2,5 a 3,5 veces, de la cantidad molar de salicilamida.

Preferentemente, REAC1 se realiza a una temperatura de reacción TEMPI de 20 a 160 °C, con mayor preferencia de 40 a 140 °C, aún con mayor preferencia de 60 a 120 °C, especialmente de 60 a 100 °C, más especialmente de 70 a 90 °C, aún más especialmente de 75 a 85 °C.

35 Preferentemente, el tiempo de reacción TIEMPO1 de REAC1 es de 30 min a 8 h, con mayor preferencia de 1 a 6 h, aún con mayor preferencia de 1 a 4 h, especialmente de 1 a 3 h, más especialmente de 1,5 a 2,5 h.

40 REAC1 se puede realizar a presión ambiente o a presión elevada, preferentemente la presión se ajusta de tal manera que se pueda establecer la temperatura de reacción deseada en vista de la presión de vapor de la mezcla de reacción.

Preferentemente, el etóxido alcalino es NaOEt y X es Na.

45 Preferentemente, la cantidad molar del ácido de Bronsted en REAC2 es de 1 a 2 veces, con mayor preferencia de 1,01 a 1,8 veces, aún con mayor preferencia de 1,05 a 1,6 veces, especialmente de 1,05 a 1,4 veces, más especialmente de 1,1 a 1,2 veces de la cantidad molar de etóxido alcalino.

50 El ácido de Bronsted protona el compuesto de fórmula (3-X), por lo que el pKa del ácido de Bronsted es menor que el pKa del compuesto de fórmula (3-X).

Preferentemente, el ácido de Bronsted se selecciona del grupo que consiste en HCl, H₂SO₄, HNO₃, HClO₄, HBr y H₃PO₄; con mayor preferencia, el ácido de Bronsted se selecciona del grupo que consiste en HCl, H₂SO₄ y H₃PO₄; aún con mayor preferencia, el ácido de Bronsted es HCl.

55 El ácido de Bronsted se usa preferentemente en forma de una solución acuosa.

60 En el caso de que el ácido de Bronsted sea HCl, el HCl se usa preferentemente en forma de una solución acuosa con una concentración de 3 a 12,6 M, con mayor preferencia de 5 a 12,6 M, aún con mayor preferencia de 7 a 12,6 M, especialmente de 9 a 12,6 M, más especialmente de 11 a 12,6 M; aún más especialmente de 11,5 a 12,6 M. En una modalidad, el HCL es HCl conc. En otra modalidad, el HCl se usa en forma de una solución acuosa con una concentración de 12 M.

65 Otra forma de caracterizar el HCl que puede usarse en forma de una solución acuosa es la concentración en % en peso de HCl basado en el peso total de la solución acuosa de HCl, tal como de 10 a aproximadamente 38 % en peso, de 16 a aproximadamente 38 % en peso, de 22 a aproximadamente 38 % en peso, de 28 a 38 % en peso, de

ES 2 952 567 T3

33 a 38 % en peso.

El experto conoce las concentraciones de HCl acuoso disponibles en el mercado; incluso la concentración más alta disponible en el mercado, puede usarse en REAC2.

5 Para REAC2, el compuesto de fórmula (3-X) y el ácido de Bronsted se pueden mezclar de cualquier manera, preferentemente, el ácido de Bronsted se agrega al compuesto de fórmula (3-X), con mayor preferencia, el ácido de Bronsted se agrega a la mezcla de reacción de REAC1 que contiene el compuesto de fórmula (3-X).

10 Preferentemente, REAC2 se realiza a una temperatura de reacción TEMP2 de 20 a 100 °C, con mayor preferencia de 30 a 100 °C, aún con mayor preferencia de 30 a 90 °C, especialmente de 30 a 80 °C, más especialmente de 30 a 70 °C, aún más especialmente de 30 a 60 °C, en particular de 40 a 60 °C, más en particular de 45 a 55 °C.

15 Preferentemente, el tiempo de reacción TIEMPO2 de REAC2 es de 0,5 a 4 h, con mayor preferencia de 0,5 a 2 h, aún con mayor preferencia de 0,5 a 1,5 h.

REAC2 se puede realizar a presión ambiente o a presión elevada, preferentemente la presión se ajusta de tal manera que se pueda establecer la temperatura de reacción deseada en vista de la presión de vapor de la mezcla de reacción.

20 Entre REAC1 y REAC2, la mezcla de reacción obtenida de REAC1 se puede mezclar con agua; la cantidad de agua puede ser de 0,1 a 1,5 veces, preferentemente de 0,3 a 1,2 veces, con mayor preferencia de 0,3 a 0,9 veces, aún con mayor preferencia de 0,4 a 0,8 veces, especialmente de 0,5 a 0,7 veces, de los pesos combinados de salicilamida, carbonato de dietilo y etóxido alcalino.

25 Preferentemente, la adición de agua se realiza a TEMP2.

Preferentemente, el agua se agrega a la mezcla de reacción obtenida de REAC1.

30 Preferentemente, después de REAC2, la mezcla de reacción se enfría en un enfriamiento ENFRIAMIENTO3 a una temperatura TEMP3 de -20 a 10 °C, con mayor preferencia de -10 a 5 °C, aún con mayor preferencia de -5 a 5 °C, en particular a 0 °C.

35 ENFRIAMIENTO3 se realiza antes de aislar el compuesto de fórmula (3) de la mezcla de reacción obtenida de REAC2.

El compuesto de fórmula (3) se puede aislar después de REAC2 o después de ENFRIAMIENTO3 mediante métodos estándar conocidos por el experto, tales como filtración y secado subsecuente. La torta de filtración obtenida por filtración puede lavarse con etanol, agua o ambos; cualquier secado puede realizarse al vacío y/o a temperatura elevada, tal como vacío a una temperatura de 40 a 60 °C.

En una modalidad, el método comprende:

- REAC1,
- REAC2, y
- ENFRIAMIENTO3;

preferentemente el método comprende

- REAC1,
- la mezcla de la mezcla de reacción obtenida de REAC1 con agua
- REAC2, y
- ENFRIAMIENTO3.

55 Preferentemente, el compuesto de fórmula (3-X) no se aísla entre REAC1 y una mezcla de la mezcla de reacción obtenida de REAC1 con agua.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (3-X) no se aísla entre una mezcla de la mezcla de reacción obtenida de REAC1 con agua y REAC2.

60 Preferentemente, el compuesto de fórmula (3-X) no se aísla entre REAC1 y REAC2.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (3) no se aísla entre REAC2 y ENFRIAMIENTO3.

65 Preferentemente, no hay aislamiento del compuesto de fórmula (3-X) ni aislamiento del compuesto de fórmula (3)

entre REAC1 y un ENFRIAMIENTO3.

Preferentemente, REAC1, REAC2, una mezcla de la mezcla de reacción obtenida de REAC1 con agua y ENFRIAMIENTO3 se realizan en uno y el mismo recipiente de reacción sin transferir ninguna mezcla de reacción de este recipiente de reacción a ningún otro recipiente de reacción y sin ningún aislamiento intermedio de compuesto de fórmula (3-X) y con aislamiento del compuesto de fórmula (3) solo después de REAC2 o solo después de ENFRIAMIENTO3, si se realiza ENFRIAMIENTO3.

Preferentemente, la mezcla de reacción después de REAC1 es una suspensión de la sal alcalina de Carsalam.

Preferentemente, la mezcla de reacción después de una mezcla de la mezcla de reacción obtenida de REAC1 con agua es una solución de la sal alcalina de Carsalam.

Preferentemente, la mezcla de reacción después de REAC2 es una suspensión de Carsalam.

Preferentemente, la mezcla de reacción después de un ENFRIAMIENTO3 es una suspensión de Carsalam.

Ejemplos

Abreviaturas

eq. equivalente, eq, equivalente molar si no se indica de cualquier otra manera

Materiales

Carbonato de dietilo Acros (Thermo Fisher Scientific), 99 %
Salicilamida Macklin Inc., Shanghai, China, 99 %

Métodos analíticos

Método HPLC para determinar la pureza de Carsalam

Parámetros instrumentales

Instrumento	Waters Arc_2489 o equivalente		
Columna	YMC básico, 250 * 4,6 mm * 3 micrómetros o equivalente		
Flujo	0,8 mL/min		
Volumen de inyección	5 microL		
Lavado de la aguja	Acetonitrilo		
Temperatura de la columna	25 °C		
Temperatura de la muestra	4 °C		
Longitud de onda	230 nM		
Tiempo de ejecución	40 min		
Solución de hidróxido de potasio 10 M	Pesar 5,6 ± 0,5 g de hidróxido de potasio en un matraz, luego agregar 10 mL de agua pura, agitar la solución hasta que el sólido se disuelva por completo, colocarlo a temperatura ambiente hasta que se enfríe.		
Eluyente A	KH ₂ PO ₄ 20 mM pH 6,8 por ejemplo, Disolver 2,72 ± 0,2 g de KH ₂ PO ₄ en 1000 mL de agua, ajustar el pH a 6,8 con una solución de hidróxido de potasio 10 M		
Eluyente B	Acetonitrilo		
Gradiente	T(min)	A(%)	B(%)
	0,0	90	10
	5,0	80	20
	15,0	75	25
	25,0	30	70
	30,0	30	70
	30,1	90	10
	40,0	90	10

Blanco: Acetonitrilo/Agua (1/1, v/v)

Solución de muestra

Muestra	24,0 ± 2,0 mg
	En un matraz aforado de 50 mL, agregar blanco para disolver, solubilizar, diluir hasta la marca con blanco, mezclar bien.

Estabilidad: la solución es estable durante 2 días por debajo de 4 °C

Impureza especificada y cada impureza no especificada individual

$$\text{Impureza Individual } x \text{ [\% del área]} = \frac{\text{área del pico } x}{\text{área del pico total}} \times 100\%$$

área del pico_x: área del pico individual en la solución de muestra

área del pico_{total}: área total de todos los picos en la solución de muestra

Pureza de Carsalam

Calcular la pureza de Carsalam restando a 100 la suma de impurezas
 Carsalam % del área = 100 - suma de impurezas (en % del área)

Observación: se integrarán los picos ≥ 0,05 % del área.

Un pico, cuya área de pico en el cromatograma de una muestra es un máximo de 1,5 veces el área de un pico de interferencia correspondiente en el cromatograma en blanco, no se integra.

Informar el % del área de las impurezas especificadas, cualquier impureza no especificada individual y la pureza de Carsalam.

Límite de informe 0,05 % del área.

Ejemplo 1

En un reactor de 1,5 L se cargaron 253 g de carbonato de dietilo (2,15 mol, 3,0 eq.) y 100 g de salicilamida (0,715 mol, 1,0 eq.). La mezcla era una suspensión y se agitó durante 15 min. Luego se cargaron en el reactor 309 g de EtONa al 20 % en peso/EtOH (0,93 mol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se convierte en una solución transparente. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó a 80 °C durante 2 h. Se observó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se enfrió hasta 50 °C. Se agregaron 387 g de agua y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 15 min hasta que se convirtió en una solución transparente. A continuación, se agregaron gota a gota 109 g de HCl 12 M (1,07 mol, 1,5 eq.) al reactor en 1 h, se formó un precipitado cuando se cargó el HCl 12 M. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en 2 h. La suspensión se filtró para proporcionar una torta de filtración. Se agregaron al reactor 231 g de etanol y se agitó durante 15 min, y la torta de filtración se lavó con el etanol del reactor. Luego la torta se lavó con 515 g de agua y 231 g de etanol, la torta se secó al vacío (10 kPa) a 50 °C durante 5 h. Se obtuvieron 107 g de Carsalam como un producto cristalino blanco.

Rendimiento 90 %

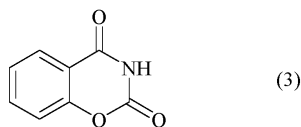
Pureza por HPLC > 99.9 %.

¹H (400 MHz, DMSO) delta 7,95 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (td, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H).

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de compuesto de fórmula (3)

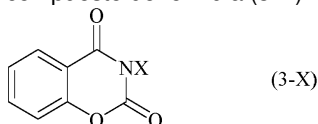
5



con dos reacciones subsecuentes REAC1 y REAC2;

- 10 en la primera reacción REAC1 se hace reaccionar salicilamida con carbonato de dietilo en presencia de un etóxido alcalino para proporcionar el compuesto de fórmula (3-X)

15



en la segunda reacción REAC2, el compuesto de fórmula (3-X) obtenido a partir de REAC1 se hace reaccionar con un ácido de Bronsted para proporcionar el compuesto de fórmula (3);

20

X es Na o K;
el etóxido alcalino es NaOEt o KOEt.

2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde para REAC1 se mezclan primero carbonato de dietilo y salicilamida, luego se agrega el etóxido alcalino a la mezcla.
- 25 3. Método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la cantidad molar de etóxido alcalino en REAC1 es de 1 a 2 veces la cantidad molar de salicilamida.
4. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la cantidad molar de carbonato de dietilo en REAC1 es de 1 a 5 veces la cantidad molar de salicilamida.
- 30 5. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el etóxido alcalino es NaOEt y X es Na.
6. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cantidad molar del ácido de Bronsted en REAC2 es de 1 a 2 veces la cantidad molar de etóxido alcalino.
- 35 7. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el pKa del ácido de Bronsted es menor que el pKa del compuesto de fórmula (3-X).
- 40 8. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el ácido de Bronsted se selecciona del grupo que consiste en HCl, H₂SO₄, HNO₃, HClO₄, HBr y H₃PO₄.
9. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el ácido de Bronsted se usa preferentemente en forma de una solución acuosa.
- 45 10. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9, en donde para REAC2, se agrega el ácido de Bronsted al compuesto de fórmula (3-X).
- 50 11. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10, en donde entre REAC1 y REAC2, la mezcla de reacción obtenida de REAC1 se mezcla con agua.
12. Método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la cantidad de agua es de 0,1 a 1,5 veces los pesos combinados de salicilamida, carbonato de dietilo y etóxido alcalino.
- 55 13. Método de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde el agua se agrega a la mezcla de reacción obtenida de REAC1.
14. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 13, en donde después de REAC2, la mezcla de reacción se enfría en un enfriamiento ENFRIAMIENTO3 a una temperatura TEMP3 de -20 a 10 °C antes de un aislamiento del compuesto de fórmula (3) de la mezcla de reacción obtenida de REAC2.
- 60 15. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el compuesto de fórmula (3-X) no se aísla entre REAC1 y REAC2.
- 65 16. Método de acuerdo con las reivindicaciones 14 o 15, en donde el compuesto de fórmula (3) no se aísla entre REAC2 y ENFRIAMIENTO3.