

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 206**

51 Int. Cl.:
C07D 498/18 (2006.01)
C07H 19/01 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05793907 .6**
96 Fecha de presentación: **10.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1802635**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

54 Título: **Compuestos tricíclicos que contienen heteroátomos**

30 Prioridad:
12.10.2004 GB 0422643
16.12.2004 GB 0427599

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.10.2012

73 Titular/es:
MEDA PHARMA S.À.R.L. (100.0%)
43, Avenue John F Kennedy
1825 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:
GRASSBERGER, MAXIMILIAN y
HORVATH, AMARYLLA

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 206 T3

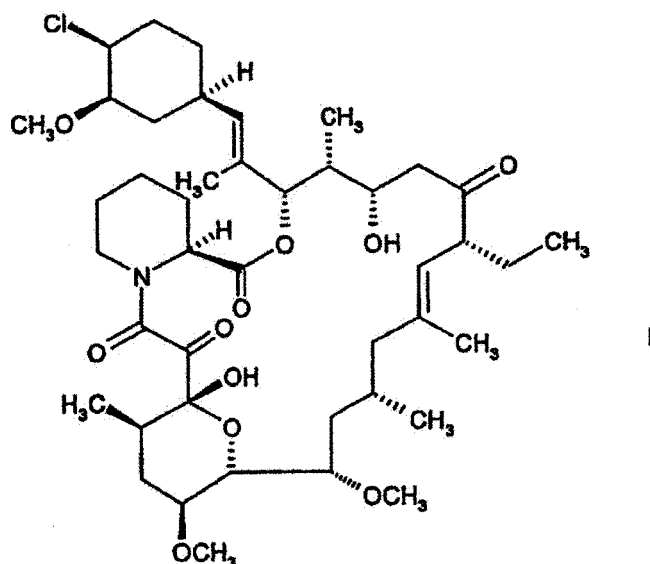
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuestos tricíclicos que contienen heteroátomos.

La presente invención se refiere a compuestos tricíclicos que contienen heteroátomos, p.ej., un procedimiento para la producción de 33-epicloro-desoxiascomicina (33-epi-33-cloro-FR 520).

- 5 El 33-Epi-33-cloro-FR 520 es un compuesto conocido, p.ej., descrito en la patente europea EP0427680 (ejemplo 66a). El 33-Epi-33-cloro-FR 520, de fórmula



puede ser útil en enfermedades mediadas por el sistema inmunológico, p.ej., útil en el tratamiento y prevención de enfermedades inflamatorias, autoinmunes e hiperproliferativas, que incluyen, p.ej.,

- 10 - enfermedades de la piel, tales como psoriasis, dermatitis atópica,
 - afecciones del ojo mediadas por el sistema inmune, tales como enfermedades autoinmunes, que incluyen, p.ej., uveítis, queratoplastia y queratitis crónica,
 - afecciones alérgicas, p.ej., conjuntivitis vernal, afecciones inflamatorias, transplantes corneales.

- 15 Se conocen procedimientos para la producción de 33-Epi-33-cloro-FR 520. Los autores de la invención han encontrado ahora, sorprendentemente, un procedimiento para la producción de 33-Epi-33-cloro-FR 520 a partir de FR520 (ascomicina), procedimiento en el que puede ser evitado el uso de grupos protectores. Tal procedimiento se puede llevar a cabo en una única etapa química de proceso.

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de una etapa para la producción de 33-epi-33-cloro-FR 520 a partir de FR520.

- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de 33-Epi-33-cloro-FR 520 a partir de FR520 en donde se evitan los grupos protectores, p.ej., en donde se evita la tecnología de grupos protectores.

- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de 33-Epi-33-cloro-FR 520 que comprende hacer reaccionar el compuesto FR520 con un agente de cloración apropiado en disolvente orgánico, opcionalmente en presencia de una base, y aislar el 33-Epi-33-cloro-FR 520 obtenido de la mezcla de reacción.

- 30 En un procedimiento según la presente invención, el FR520, el agente de cloración y opcionalmente la base, opcionalmente cada uno en disolvente orgánico, o como tales, se mezclan, y la mezcla obtenida se agita a temperatura apropiada durante un periodo suficiente para la reacción. La mezcla de reacción obtenida puede ser tratada, p.ej., de manera análoga a un método como el convencional, p.ej., por extracción acuosa y evaporación del disolvente orgánico. El residuo de tratamiento obtenido, que comprende 33-Epi-33-cloro-FR 520, puede ser purificado adicionalmente, p.ej., por cromatografía, cristalización.

Un agente de cloración apropiado incluye, p.ej., diclorotrifetilfosforano. El agente de cloración se puede usar como tal o puede ser provisto in situ, p.ej., tratando trifetilfosfina con un alcano clorado, p.ej., alcano (C₁-C₂) tal como CCl₄, C₂Cl₆, preferiblemente CCl₄; o por adición de trifetilfosfina a N-clorosuccinimida en disolvente orgánico.

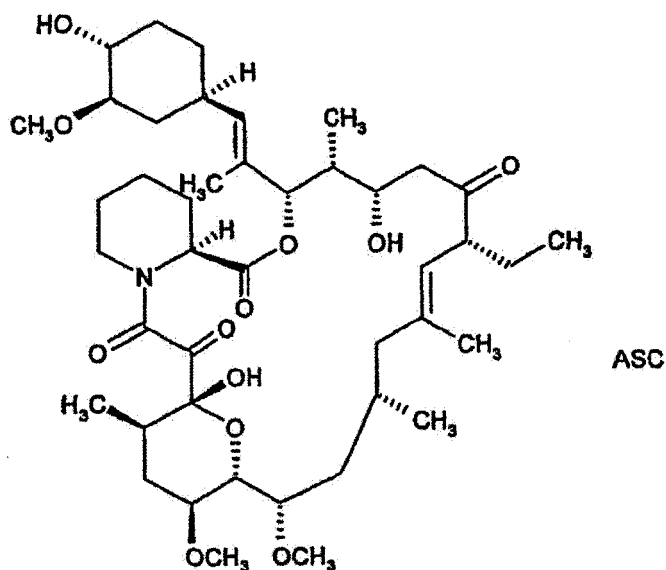
- El disolvente orgánico incluye disolventes orgánicos apropiados, tales como hidrocarburos, p.ej., hidrocarburos aromáticos, p.ej., benceno, tolueno; éteres, tales como tetrahidrofurano; nitrilos, p.ej., acetonitrilo; alcanos clorados, tales como CCl₄, y mezclas de los disolventes individuales citados. P.ej., la mezcla de reacción se puede diluir con un segundo disolvente, p.ej., si como disolvente orgánico se usa tolueno, preferiblemente con acetonitrilo, a fin de facilitar la agitación. Preferiblemente el disolvente orgánico incluye tolueno, acetonitrilo o tetrahidrofurano, u opcionalmente una mezcla de tolueno y acetonitrilo, en caso de usar trifenilfosfina y N-clorosuccinimida para la preparación de diclorotrifenilfosforano como agente de cloración. Preferiblemente el disolvente orgánico incluye un alcano halogenado en caso de usar trifenilfosfina y un alcano halogenado para la preparación de diclorotrifenilfosforano como agente de cloración.
- 5 En otro aspecto, el disolvente orgánico en un procedimiento de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, éteres y nitrilos.
- En caso de usar trifenilfosfina y un alcano clorado como disolvente, el alcano clorado se puede usar en un aspecto como fuente de halógeno para la producción de diclorotrifenilfosforano y, en otro aspecto, como disolvente orgánico, aunque la adición de disolvente orgánico adicional, p.ej. tal como los citados anteriormente, no está excluida.
- 15 Las temperaturas de reacción apropiadas incluyen temperaturas desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C, tal como desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 80°C, p.ej., desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 70°C, 80°C o 100°C. En caso de usar un alcano clorado y trifenilfosfina para la producción del agente de cloración, tal como CCl₄, preferiblemente la temperatura de reacción es la temperatura de reflujo del alcano clorado.
- 20 P.ej., se trata FR520 con diclorotrifenilfosforano,
p.ej., el diclorotrifenilfosforano es provisto tratando trifenilfosfina con
- N-clorosuccinimida en disolvente orgánico, p.ej., un disolvente orgánico como los descritos anteriormente, preferiblemente un éter o un hidrocarburo aromático,
 - alcanos clorados como agente de cloración y como disolvente, tales como CCl₄, en cuyo caso no es necesario disolvente orgánico adicional, aunque la adición de disolvente orgánico adicional, p.ej. tal como los descritos anteriormente, no está excluida,
 - alcanos clorados sólidos en disolvente orgánico, tales como C₂Cl₆ en disolvente orgánico, p.ej., un disolvente orgánico como los descritos anteriormente, preferiblemente un éter o un hidrocarburo aromático,
- 25 opcionalmente en presencia de una base.
- 30 Una base incluye bases apropiadas, tales como bases orgánicas, p.ej., bases que contienen nitrógeno, preferiblemente tales como terc-aminas o bases heterocíclicas que contienen al menos un átomo de nitrógeno, más preferiblemente bases heterocíclicas aromáticas, tales como piridina, un imidazol; preferiblemente una piridina, tal como piridina, 2,4,6-trimetilpiridina (s-collidina).
- En el caso de usar trifenilfosfina y un alcano clorado para la producción de un agente de cloración, durante la reacción de FR520 con el agente de cloración puede estar presente opcionalmente una base. En caso de usar trifenilfosfina y N-clorosuccinimida para la producción de un agente de cloración durante la reacción de FR520 con el agente de cloración se prefiere la presencia de una base, p.ej., debe estar presente una base.
- 35 En un aspecto preferido de la presente invención, se trata N-clorosuccinimida con trifenilfosfina en disolvente orgánico y, a la mezcla obtenida, se añaden una base y FR520, p.ej., en porciones, bajo agitación y calentamiento.
- 40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de 33-Epi-33-cloro-FR 520, que comprende hacer reaccionar FR 520 en disolvente orgánico con un agente de cloración en presencia de una base, p.ej., bajo temperatura apropiada, en donde el agente de cloración es provisto tratando trifenilfosfina con N-clorosuccinimida en disolvente orgánico.
- En otro aspecto preferido de la presente invención, se trata trifenilfosfina con un alcano clorado y se añade FR 520 bajo agitación y calentamiento.
- 45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento par la producción de 33-Epi-33-cloro-FR 520 a partir de FR520, que comprende hacer reaccionar FR 520 con un agente de cloración en disolvente orgánico, p.ej., bajo temperatura apropiada, en donde el agente de cloración es provisto tratando trifenilfosfina con un alcano clorado,
- 50 p.ej., en donde el disolvente orgánico es preferiblemente un alcano clorado,
p.ej., en ausencia de una base.

La relación de FR520 y el agente de cloración debe ser al menos una relación equivalente, preferiblemente se usa un exceso del agente de cloración, p.ej., la ascomicina y el agente de cloración se usan en una relación de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3 (por equivalente de ascomicina 1 a 3 equivalentes del agente de cloración), tal como de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, p.ej. de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,3, p.ej., una relación de 1:1 a 1:3, tal como de 1:1 a 1:2, p.ej. de 1:1 a 1:5, preferiblemente de 1:1 a 1:1,3 puede ser apropiada. La relación de FR520 y la base debe ser al menos una relación equivalente, preferiblemente se usa un exceso de la base, p.ej. el FR520 y la base se usan en una relación de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10 (por equivalente de FR520 1 a 10 equivalentes de la base), tal como de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:10, p.ej. de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:9, preferiblemente de aproximadamente 1:4 a 1:8; p.ej., una relación de 1:1 a 1:10, tal como de 1:2 a 1:10, p.ej. de 1:3 a 1:9, preferiblemente de 1:4 a 1:8 puede ser apropiada.

Después de un periodo de tiempo suficiente, periodo que puede ser determinado, p.ej., por cromatografía en capa fina o HPLC, la mezcla obtenida que comprende FR520, el agente de cloración y opcionalmente una base, se trata. El tratamiento se puede llevar a cabo preferiblemente sometiéndola a extracción acuosa. De la fase orgánica obtenida por la extracción, se puede retirar el disolvente, p.ej., por destilación, tal como evaporación, y el residuo (de destilación, evaporación) obtenido puede ser sometido a purificación adicional, p.ej., ser sometido a cromatografía, p.ej., sometido a cromatografía sobre gel de sílice. Se obtiene el 33-Epi-33-cloro-FR 520, y puede ser cristalizado según sea apropiado, p.ej., a partir de una mezcla de agua y etanol.

De la cromatografía se puede recoger opcionalmente ascomicina sin reaccionar. La ascomicina recogida puede sufrir de nuevo una reacción según la presente invención.

El FR520 es un compuesto de fórmula



En los siguientes ejemplos todas las temperaturas están en grados centígrados y están sin corregir. Se usan las siguientes abreviaturas:

- | | | |
|----|------------------------|--|
| 25 | FR520 | ascomicina, compuesto de fórmula ASC |
| | 33-Epi-33-cloro-FR 520 | 33-epicloro-33-desoxiascomicina (pimecrolimus), compuesto de fórmula I |

Ejemplo 1

33-Epi-33-cloro-FR 520

9,69 g de s-collidina (2,4,6-trimetilpiridina) y 15,84 g de FR520 se añaden a una disolución de 24,8 mmol de diclorotrietilfosfina en 160 ml de tolueno. La mezcla obtenida se agita a 60° durante 1 hora, se añade H₂O, las dos fases obtenidas se separan y la fase orgánica obtenida se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl y se seca. De la mezcla obtenida se evapora el disolvente y el residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice. Se obtiene 33-epi-33-cloro-FR 520. Rendimiento: 51,4%.

De la cromatografía se obtiene una fracción que contiene FR520 sin reaccionar. La fracción que contiene FR520 sin reaccionar se tritura con éter dietílico y se obtienen 4,5 g de ascomicina bruta, que puede sufrir una reacción como la descrita en el ejemplo 1 anteriormente o en cualquiera de los ejemplos 2 o 3 a continuación.

Análogamente a como se describe en el ejemplo 1 pero usando FR520, diclorotriphenilfosfina y disolvente orgánico y las bases expuestas en la TABLA 1 a continuación, en las cantidades y relaciones expuestas en la TABLA 1 a continuación, se obtiene 33-epi-33-cloro-FR 520 en los rendimientos (%) expuestos en la TABLA 1 a continuación.

TABLA 1

EJ	FR520 (g)	RELACIÓN FR520:A-CL:BASE	Base	Disolvente	Rendimiento (%)
1a	0,2	1:1,25:4	piridina	tolueno	55,4
1b	2,0	1:1:4	piridina	tolueno	58,6
1c	2,0	1:1:8	piridina	tolueno	40,7
1d	2,0	1:1,25:5,5	imidazol	acetonitrilo	13,6
1e	2,0	1:1,25:5,5	piridina	acetonitrilo	32,4
1f	2,0	1:1,2:4	s-collidina	tolueno	60,0
1g	10	1:1,2:4	piridina	tolueno	52,4
1h	48	1:1,2:4	piridina	tolueno	48,8
1i	27 ^{*)}	1:1,2:4	s-collidina	tolueno	33,8
*) : Ascomicina sin reaccionar y recuperada de otros ejemplos					

5

En la TABLA 1 anterior, FR520 (g) significa la cantidad de FR520 en gramos, "RELACIÓN FR520:A-CL:BASE" significa la relación molar de FR520: diclorotriphenilfosfina:base; y "EJ" significa el número de Ejemplo.

Ejemplo 2

33-Epi-33-cloro-FR 520

- 10 Una disolución de 277 mg de trifenilfosfina y 138 ml de trifenilfosfina en 8 ml de CCl₄ se calienta a reflujo durante 18 horas. A la mezcla obtenida se añade tolueno, la mezcla obtenida se filtra y del filtrado obtenido se evapora el disolvente. El residuo de evaporación se somete a cromatografía sobre gel de sílice. Se obtiene 33-Epi-33-cloro-FR 520. Rendimiento: 45%.

Ejemplo 3

15 33-Epi-33-cloro-FR 520

- 20 Una disolución de 100 mg de trifenilfosfina en 1 ml de tetrahidrofurano (THF) se añade gota a gota a 50 mg de N-clorosuccinimida en 1,2 ml de THF. La mezcla obtenida se agita durante 0,5 horas a temperatura ambiente y se añaden 0,1 ml de piridina seguido de una disolución de 244 mg de FR520 en 2 ml de THF, y la mezcla obtenida se agita durante 1 hora a 65°. La mezcla se diluye con tolueno, se añade agua, y las dos fases obtenidas se separan. La capa orgánica obtenida se lava con HCl 1 N, H₂O y una disolución saturada de NaCl y se seca. De la disolución obtenida se evapora el disolvente y el residuo de evaporación obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice. Se obtiene 33-Epi-33-cloro-FR 520. Rendimiento: 48,1%.

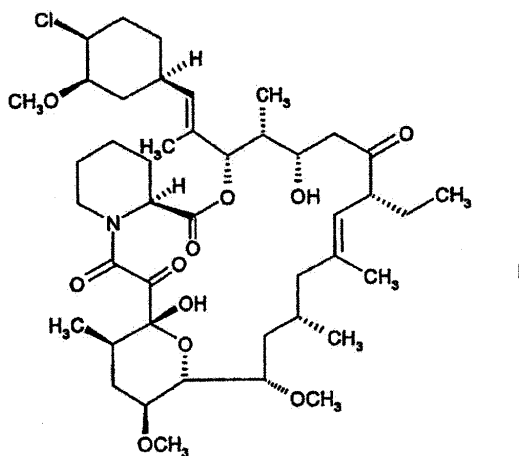
Ejemplo 4

Cristalización de 33-Epi-33-cloro-FR 520.

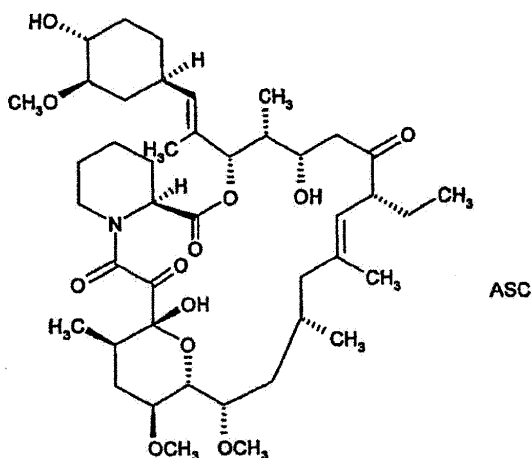
- 25 27 g de 33-Epi-33-cloro-FR 520 bruto, obtenido según un método como el que se describe en cualquiera de los ejemplos 1 a 3, se disuelven en 180 ml de etanol y se añaden 65 ml de agua. La mezcla obtenida se mantiene a 4°, se añade más agua y la mezcla obtenida se mantiene durante 4 horas más a 4°. Se obtienen 23,5 g de 33-epi-33-cloro-FR 520 en una pureza de 98%.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de una etapa para la producción de un compuesto de fórmula



a partir de un compuesto de fórmula



5

en donde se evitan grupos protectores,

que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula ASC con un agente de cloración apropiado en disolvente orgánico, opcionalmente en presencia de una base, y aislar un compuesto de fórmula I obtenido a partir de la mezcla de reacción.

- 10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente de cloración es diclorotrifetilfosforano.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula ASC definido en la reivindicación 1, en disolvente orgánico con diclorotrifetilfosforano en presencia de una base, en donde el diclorotrifetilfosforano es provisto tratando trifetilfosfina con N-clorosuccinimida en disolvente orgánico.
- 15 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, éteres y nitrilos.
5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la base es piridina.
6. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula ASC con diclorotrifetilfosforano en disolvente orgánico, en donde el diclorotrifetilfosforano es provisto tratando trifetilfosfina con un alcano clorado.
- 20 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el alcano clorado es CCl₄.