

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 413**

51 Int. Cl.:

C07C 17/16 (2006.01)

C07C 213/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.1999** **E 04005240 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017** **EP 1457478**

54 Título: **Producción de 2-amino-2-[2-(4-alkil-fenil)etil]propano-1,3-dioles**

30 Prioridad:

11.11.1998 GB 9824706

11.11.1998 GB 9824705

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

28.11.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (25.0%)

Lichtstrasse, 35

4056 Basel , CH;

NOVARTIS PHARMA GMBH (25.0%);

TAITO CO., LTD. (25.0%) y

mitsubishi PHARMA CORPORATION (25.0%)

72 Inventor/es:

ABEL, STEFAN;

FUJITA, TETSURO;

HIROSE, RYOJI;

JORDINE, GUIDO y

MISHINA, TADASHI

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

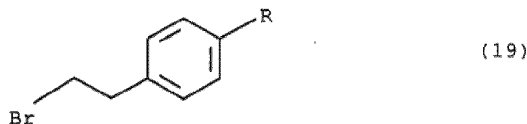
ES 2 644 413 T3

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

Producción de 2-amino-2-[2-(4-alkil-fenil)etil]propano-1,3-dioles

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (19)



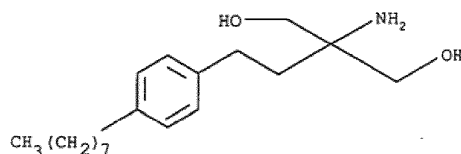
5 en donde R es C₂₋₂₀alquilo.

El documento EP0627406A (Yoshitomi Pharmaceutical) describe un proceso para la preparación de yodo-homólogos que implica la hidrogenación del acilfeniletilacetato al octilfeniletilacetato, la conversión de éste en alcohol octilfeniletilico y la transformación de éste en el compuesto de yodo usando un derivado sulfonato.

10 Beilstein et al. (Journal of Medicinal Chemistry, American Chemical Society, EE.UU., Vol. 29, No. 12, 1986, páginas 2477-2483) describe un proceso en el que la cadena alqueno de un feniletanol se hidrogena a una cadena alquílica; en la segunda etapa el grupo hidroxilo se convierte en un grupo bromo. En la primera etapa se hidrogena un grupo alqueno.

Cualquier grupo alquilo mencionado puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada. Preferiblemente, C₂₋₂₀alquilo es octilo, en particular cadena lineal.

15 El compuesto de fórmula (19) se puede usar como producto de partida en la preparación de 2-amino-2-[2-(4-C₂₋₂₀-alquilfenil) etil]propano-1,3-diol de fórmula



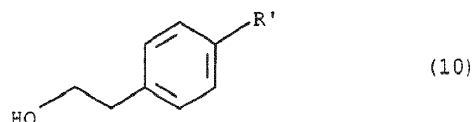
en lo sucesivo definido como Compuesto A.

20 En el documento EP-A1-627.406 se divulgan 2-Amino-2-[2-(4-C₂₋₂₀-alquil-fenil)etil]propano-1,3-dioles 627.406, cuya descripción pertinente se incorpora aquí por referencia. Sobre la base de la actividad observada, por ejemplo como se describe en el documento EP-A1-627,406, se ha encontrado que son útiles por ejemplo como inmunosupresores, por ejemplo en la prevención o tratamiento del rechazo agudo del aloinjerto o de las enfermedades autoinmunes, o por ejemplo como se describe en WO98 / 22100, en la prevención del rechazo del xenoinjerto.

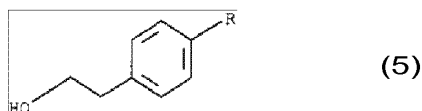
25 De acuerdo con la presente invención, se han encontrado nuevos procesos para una ruta de producción mejorada de 2-amino-2-[2-(4-C₂₋₂₀-alquil-fenil)etil]propano-1,3-dioles, particularmente el Compuesto A, en forma libre o en forma de sal. Debe entenderse de aquí en adelante que las etapas del proceso de la invención pueden conducir a 2-amino-2-[2-(4-C₂₋₂₀-alquil-fenil)etil]propano-1,3-dioles en forma libre que pueden ser convertidos en una forma de sal, o viceversa.

El compuesto de fórmula (19) se puede obtener por

30 C) hidrogenación de un compuesto de fórmula (10)



en donde R' es C₁₋₁₉-CO para obtener un compuesto de fórmula (5)



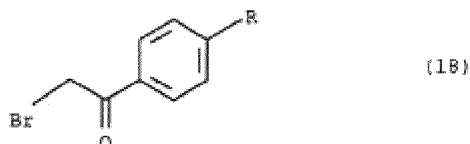
en donde R es como se definió más arriba; y

C') bromando el compuesto resultante de fórmula (5)

La etapa (C) del proceso se puede realizar de acuerdo con métodos de hidrogenación conocidos, por ejemplo en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo Pd-C. La etapa (C') del proceso se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo utilizando un agente de bromación, por ejemplo HBr, en presencia de un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo una sal de amonio tal como halogenuro de tricaprilmetilamonio, y purificación adicional usando por ejemplo óxido de aluminio.

El compuesto de fórmula (19) también puede prepararse en una etapa no comprendida por la invención por

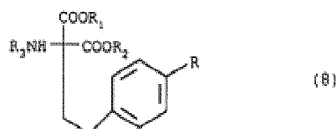
b) reducción de un compuesto de fórmula (18)



en donde R es como se definió más arriba.

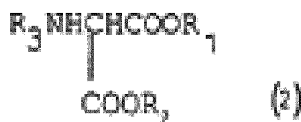
La etapa (b) del proceso se puede llevar a cabo bajo condiciones ácidas, por ejemplo ácido trifluoroacético. Los agentes reductores adecuados incluyen por ejemplo trietilsilano.

El compuesto de fórmula (19), en un proceso sólo de referencia, es útil para preparar el compuesto intermediario de fórmula (8)



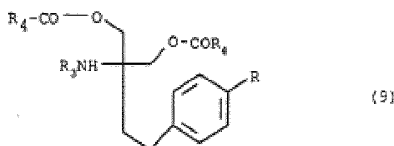
en donde R es como se definió más arriba, R1 es C1-4alquilo, y R3 es un grupo protector,

e) directamente por reacción con un compuesto de fórmula (2)



preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo un hidruro de metal alcalino tal como NaH, o un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo C2H5ONa o t.-C4H9OK.

El compuesto de fórmula (8), en un proceso sólo con fines de referencia, puede utilizarse en la etapa de proceso K mediante la reducción del compuesto de fórmula (8) seguido de tratamiento con (R4CO)2O, para obtener un compuesto de fórmula (9)



en donde R y R3 son como se definen más arriba, un R4 es C1-4alquilo; y

N) tratar el compuesto resultante de fórmula (9) con un compuesto básico.

La etapa e) del proceso se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos conocidos o por ejemplo como se divulga en el Ejemplo de Referencia 20

Ejemplos de grupos protectores como R3 son por ejemplo divulgados en "Protective groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons NY (1981), 219-287, por ejemplo acilo tal como formilo, acetilo, benzoilo; alcóxicarbonilo, por ejemplo t-butiloxycarbonilo; aliloxycarbonilo; tritilo; etc

El compuesto A es, en un proceso divulgado sólo como referencia, preferiblemente preparado partiendo de un compuesto de fórmula (19) y siguiendo la ruta divulgada anteriormente: etapa (e) => etapa (K) => etapa (N).

La presente invención también comprende cada una de las siguientes etapas divulgadas más arriba, respectivamente: etapa (C), etapa (C').

Ejemplos de sales incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, hidrobromuro y sulfato, sales con ácidos orgánicos, tales como acetato, lactato, succinato o tartarato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanosulfonato y sales de bencenosulfonato. La sal preferida es la sal de clorhidrato. Los 2-amino-2-[2-(4-C₂₋₂₀ alquilfenil) etil]-propano-1,3-dioles, preferiblemente el Compuesto A, se pueden convertir en la forma de sal de clorhidrato de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por adición de HCl a la última etapa de reacción tal como en la etapa (j), o antes de la recristalización tal como en la etapa (N).

Los 2-Amino-2-[2-(4-C₂₋₂₀ alquil fenil)etil]propano-1,3-dioles y/o los compuestos intermedios pueden purificarse y/o separarse mediante una manera convencional tal como recristalización, cromatografía en columna, destilación, separación centrífuga, lavado o secado.

Los presentes Ejemplos son ilustrativos de la invención.

Ejemplo de Referencia 5: Producción de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etilo]propano-1,3-diol (Compuesto A en forma de sal de clorhidrato) [Etapas (N)]

El acetato de-Acetamido-2-acetoximetil-4-(4-octilfenil)butyl (9) (7.37 kg) se somete a reflujo bajo calentamiento en metanol (51 l)-solución acuosa 2N de NaOH durante 6 horas. Después de enfriar, el precipitado resultante se recoge por filtración y se lava a fondo con agua. El precipitado se disuelve en HCl conc. HCl /etanol (1:11) (20 l) y se concentra. El residuo se recristaliza en acetato de etilo / etanol para dar el Compuesto A (clorhidrato) en forma de cristales incoloros. El Compuesto A resultante tiene las mismas características fisicoquímicas que se indican a continuación:

Descomposición: 260 ° C

TLC Rf: 0.55 (cloroformo/metanol/ácido acético/agua = 70/20/6/4, placa de sílica gel 60F₂₅₄) IR (KBr) 3400 (sh), 3250, 3050 (sh), 2910, 2850, 1580, 1520, 1470, 1060 cm⁻¹. UVλ_{max} (H₂O) nm (ε): 210.7(4709), 264(392.4), 272(341.1)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.91 (3H, br s, NH₃⁺), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz, C₆-H₂), 7.07 (2H, d, J=8.5 Hz, C₆-H₂), 5.38 (2H, br s, OH x 2), 3.51 (4H, s, CH₂OH x 2), 2.56 (2H, m, PH-CH₂), 1.77 (2H, m, CH₂), 1.51 (2H, m, CH₂), 1.25 (10H, m, CH₂x 5), 0.83 (3H, t, J=7.5 Hz, CH₃)

EIMS m/z: 276 (M-CH₂OH)⁺. 117, 105

Ejemplo de Referencia 8: Producción de acetato de 2 acetamido-2-acetoximetil-4-(4-octilfenil) butilo (9) [Etapas (K)]

A una solución de acetamido-2-(4-octilfenil)etilmalonato de dietilo (8) (1.37 kg) en metanol (5,5 l) se añade borohidruro de sodio (720 g) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión se diluye con acetato de etilo y se lava sucesivamente con HCl 4 N, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera saturada. La capa de acetato de etilo se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra. Al residuo se añaden piridina (3 l) y anhídrido acético (12 l), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en agua con hielo y los cristales precipitados se recolectan por filtración. El precipitado se recristaliza en hexano/acetato de etilo (2/1) para dar el compuesto del título (9) en forma de cristales incoloros. El Compuesto (9) resultante tiene las siguientes características fisicoquímicas:

TLC Rf:0.4 (hexano/acetato de etilo =1/2, placa de sílica gel 60F₂₅₄)

IR (KBr) 3330,2910,2850, 1740, 1650, 1550, 1470, 1390, 1260, 1240, 1050cm⁻¹.

UVAm_{max}.(MeOH) nm (ε): 217.6(4772), 259.0(305.7), 264.5(394.6), 272.8(368.6)

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.63 (1 H, br s, NH), 7.07 (4H, s, C₆-H₄), 4.28 (2H, d, J= 10.6Hz, CHaOAc x 2), 4.18 (2H, d, J= 10.6Hz, CHbOAc x 2), ca. 2.5 (4H, m, Ph-CH₂ x 2), 2.02 (6H, s, OCOCH₃ x 2), 1.94 (2H, m, CH₂), 1.85 (3H, s, NCOCH₃), 1.52 (2H, m, CH₂), 1.24 (10H, m, CH₂x 5), 0.85 (3H, t, J=7.2Hz, CH₃)

EIMS m/z: 433 (M)⁺, 373, 360, 300, 216, 157, 117, 105, 97

Alternativamente, la reducción del Compuesto (8) se puede llevar a cabo utilizando NaBH₄ y CaCl₂, por ejemplo en etanol acuoso.

Ejemplo de referencia 14: Producción de bromuro de 2- (4-octilfenil)etilo (19) [Etapas (b)]

A una solución de 2-bromo-4'-octilacetofenona (18) (1.0 g) en ácido trifluoroacético (2.5 ml) se añade trietilsilano (1.12 ml) enfriando con hielo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vierte en

agua con hielo y se añade hexano y se añade una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , que se sigue por partición. La capa de hexano se lava con salmuera saturada, se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel usando hexano como eluyente para dar el compuesto del título (19) como un aceite incoloro.

5 TLC Rf:0.5 (hexano, placa de sílica gel 60F₂₅₄) IR (CCl_4) 2930,2860, 1510, 1470 cm^{-1} .

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$, C_6H_2), 7.12 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$, C_6H_2), 3.56 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$, BrCH_2), 3.14 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$, PhCH_2), 2.59 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$, PhCH_2), 1.61 (2H, qui, $J=7.6\text{Hz}$, CH_2 , 1.35-1.27 (10H, m, CH_2X 5), 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$, CH_3)

EIMS m/z: 298 y 296 (M^+), 217, 197 and 199, 117, 105,91

10 **Ejemplo 18:** Producción de 2-(4-octilfenil)etanol (5) [Etapa (C)]

Se añade 5% de Pd/carbono (0.6 g) a una solución de 2-(4-octanoilfenil)etanol (10) (30 g) en etanol abs. (150 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2.5 h bajo 0.1 bar de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra para proporcionar el compuesto (5) como un aceite de color amarillo pálido claro.

IR (NaCl): 3300, 2926, 2854, 1513, 1466, 1046 cm^{-1} .

15 ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.12 (4H,s, C_6H_4); 3.87 (2H,t, $J=7.7\text{Hz}$, CH_2O); 2.85 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$, Ph-CH_2); 2.59 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$, Ph-CH_2); 1.61 (2H, q, $J=7.8\text{Hz}$, CH_2); 1.40-1.15 (10H, m, CH_2 x5); 0.89 (3H, t, 7.3Hz, CH_3)

EIMS m/z: 234 (M^+), 203, 135, 105

Ejemplo 19: Producción de bromuro de 2-(4-octilfenil)etilo (19) [Step (C')]

20 Se añade 2-(4-octilfenil)etanol (5) (46.9 g) en 10 minutos a una solución acuosa que contiene 3.05 g de Na_2SO_3 , 252.9 g de HBr al 48% y 3.2 g de cloruro de tricaprilmetilamonio. La mezcla de reacción se calienta hasta 100 °C durante 18 a 22 horas con agitación. La mezcla de 2 fases resultante se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con tolueno (150 ml) y después se elimina la fase acuosa. La fase orgánica se lava dos veces con un volumen de 100 ml de una solución de NaHCO_3 al 9%. La fase orgánica se trata con óxido de aluminio básico, luego se filtra. El residuo del filtro se lava con tolueno (50 ml) y se evapora para dar el compuesto (19) como un aceite de color amarillo pálido claro. El

25 Compuesto (19) resultante tiene las mismas características fisicoquímicas que las indicadas en el Ejemplo 14.

Ejemplo de referencia 20: Producción de acetamido-2-(4-octilfenil)etilomalonate de dietilo (8) [Etapa (e)]

30 Se añade en porciones NaH al 60% en aceite (9,65 g) a una solución de acetamido-malonato de dietilo (58.5 g) en dimetilformamida (240 ml) a una tasa tal que mantenga la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla resultante se agita durante 90 minutos, dejando que la temperatura aumente hasta temperatura ambiente. A esta mezcla se añade gota a gota en 15 min. una solución de bromuro de 2-(4-octilfenil)etilo (19) (40 g) en dimetilformamida (40 ml). La mezcla de reacción se calienta hasta aprox. 80 °C dentro de ca. 25 min. y se agitó adicionalmente durante ca. 3-5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añade agua (280 ml) y la mezcla resultante se agita adicionalmente hasta formar un precipitado de color beige. La mezcla se ajusta a pH 7 con H_2SO_4 al 10%. Después de enfriar hasta ca. 2 °C, el residuo se filtra, se lava con 200 ml de agua y luego se recristaliza en heptano para dar el

35 compuesto (8) en forma de cristales incoloros. El compuesto resultante (8) presenta las características físico-químicas como se indica a continuación.

TLC Rf: 0.6 (hexano/acetato de etilo = 1/1, placa de sílica gel 60F₂₅₄).

IR (KBr) 3300, 2920, 2850, 1750, 1650, 1520, 1220, 1200 cm^{-1} .

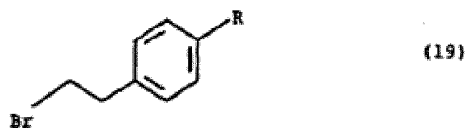
UVA $_{\lambda\text{max}}$ (MeOH) nm (ϵ): 219.1 (5017), 259.2(303.5), 264.5(392.4), 272.7(357.7).

40 ^1H -RMN (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.32 (1H, br s, NH), 7.08 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}_2$), 7.02 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}_2$), 4.13 (4H, q, $J=7.3\text{Hz}$, OCH_2CH_3 X 2), 2.52 (4H, m, Ph-CH_2 X 2), 2.37 (2H, m, CH_2), 1.94 (3H, s, COCH_3), 1.52 (2H, m, CH_2), 1.24 (10H, m, CH_2 X 5), 1.15 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$ OCH_2CH_3 X 2), 0.85 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$, CH_3)

EIMS m/z: 388 ($\text{M-OCH}_2\text{CH}_3$)⁺ 318, 301, 244, 217, 171, 143.

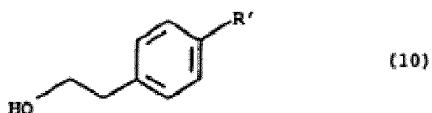
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un bromuro de 2-(4-C₂₋₂₀alquilfenil)etilo de fórmula (19),

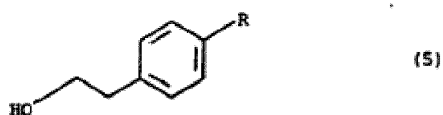


en donde R es C₂₋₂₀ alquilo, proceso que comprende las etapas de:

5 C) hidrogenar un compuesto de fórmula (10)



en donde R' es C₁₋₁₉-CO-, para obtener un compuesto de fórmula (5)



en donde R es como se definió más arriba; y

10 C') bromar el compuesto de fórmula (5).

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa C') se lleva a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fases.

3. Un compuesto bromuro de 2-(4-C₂₋₂₀alquilfenil)etilo de fórmula (19) como se define en la reivindicación 1, que es bromuro de 2-(4-octilfenil)etilo.

15 4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R' es octanoilo y R es octilo.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o un compuesto de fórmula (19) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es octilo.