

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 498**

51 Int. Cl.:

C07C 319/20	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
C07C 319/12	(2006.01)	
C07C 323/07	(2006.01)	
C07C 323/32	(2006.01)	
C07C 323/56	(2006.01)	
A61K 31/137	(2006.01)	
A61P 1/04	(2006.01)	
A61P 11/06	(2006.01)	
A61P 13/12	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2005** **E 12167175 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017** **EP 2511262**

54 Título: **Procedimiento para producir hidrocloreuro de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol**

30 Prioridad:

12.10.2004 JP 2004297651

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.06.2017

73 Titular/es:

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
6, Kanda Surugadai 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8311, JP

72 Inventor/es:

TSUBUKI, TAKESHI;
KOBAYASHI, KENICHI y
KOMATSU, HIDETAKA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 615 498 T3

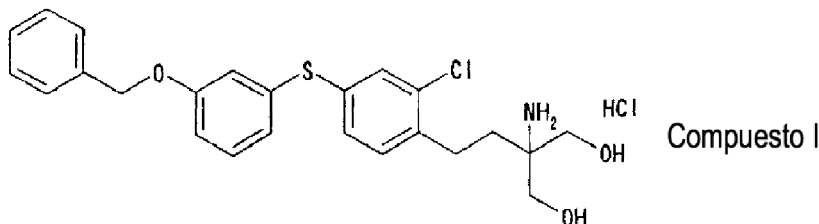
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Procedimiento para producir hidrocloreto de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol

Campo de la técnica

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir hidrocloreto de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol (que se puede denominar simplemente, de aquí en adelante, «compuesto I»), un inmunosupresor eficaz que tiene pocos efectos secundarios. Se describen nuevos intermedios para la producción del compuesto I.

Antecedentes de la técnica

- 10 El compuesto I es un derivado del 2-amino-1,3-propanodiol que tiene una estructura con sustituciones de diarilsulfuro y actúa como un potente inmunosupresor. Es un compuesto farmacéuticamente útil que resulta eficaz para el tratamiento de diferentes enfermedades (entre ellas, enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, nefritis, gonartrosis y lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias crónicas, tales como enteropatías inflamatorias, y enfermedades alérgicas, tales como asma y dermatitis) (el compuesto se describe en el
- 15 ejemplo 46 del documento de patente 1). Incluso un procedimiento de producción del compuesto I se describe específicamente en el folleto de publicación internacional del documento de patente 1. Sin embargo, el procedimiento es difícil de aplicar a escala industrial y necesita más mejoras en muchos aspectos, entre ellos la operación, eficacia de purificación y rendimiento del producto. Así pues, hay una necesidad significativa de un procedimiento práctico para la producción industrial del compuesto I.
- 20 El documento de patente 2 describe derivados específicos aminoalcohólicos y un agente inmunosupresor que contiene estos derivados aminoalcohólicos como ingrediente activo.

Folleto del documento de patente 1 WO03/029205

Folleto del documento de patente 2 WO 2004/026817

Descripción de la invención

- 25 Problemas a solucionar por la invención

Los requisitos para la producción industrial del compuesto I como producto farmacéutico de alta calidad incluyen el desarrollo de nuevos intermedios prácticos, la eliminación de la etapa de purificación mediante cromatografía en columna, mejoras de funcionamiento del procedimiento y del rendimiento y pureza del producto, y la reducción del uso de disolventes perjudiciales.

- 30 Medios para solucionar los problemas

En el curso de los estudios para hallar un modo de cumplir estos requisitos, los presentes inventores han hallado que los nuevos compuestos 3-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]acrilato de etilo, 1-benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-nitropropil)fenil]benceno y 2-[2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil]-2-nitro-1,3-propanodiol se pueden utilizar como intermedios de la producción del compuesto I y el uso de estos intermedios permite la producción simple e

35 industrialmente práctica del compuesto I. Este descubrimiento es lo que al final condujo a la presente invención.

Específicamente, la presente invención se refiere a lo siguiente:

Un procedimiento para producir hidrocloreto de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol, que comprende la etapa de reducir 2-[2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol en presencia de un catalizador de hidróxido de paladio/carbono.

- 40 La presente memoria descriptiva también concierne a lo siguiente:

1) Un procedimiento para producir hidrocloreto de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol o un hidrato del mismo, que comprende las etapas de:

hacer reaccionar 4-(3-benciloxifenil)-2-clorobenzaldehído con dietilfosonoacetato de etilo en un disolvente en

presencia de una base para formar 3-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]acrilato de etilo;

reducir el 3-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]acrilato de etilo resultante, seguido de mesilación, yodación y nitración, para formar 1-benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-nitropropil)feniltio]benceno;

5 hidroximetilar el 1-benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-nitropropil)feniltio]benceno resultante con formaldehído para formar el 2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-2-nitro-1,3-propanodiol; y

reducir el 2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-2-nitro-1,3-propanodiol resultante en presencia de un catalizador de hidróxido de paladio-carbono para formar el producto deseado.

Aquí se describe lo siguiente:

10 2) Un intermedio en la producción del hidrocloreto de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol o un hidrato del mismo, que comprende un nuevo compuesto 3-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]acrilato de etilo o un hidrato del mismo.

3) Un intermedio en la producción del hidrocloreto de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol o un hidrato del mismo, que comprende un nuevo compuesto 1-benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-nitropropil)feniltio]benceno o un hidrato del mismo.

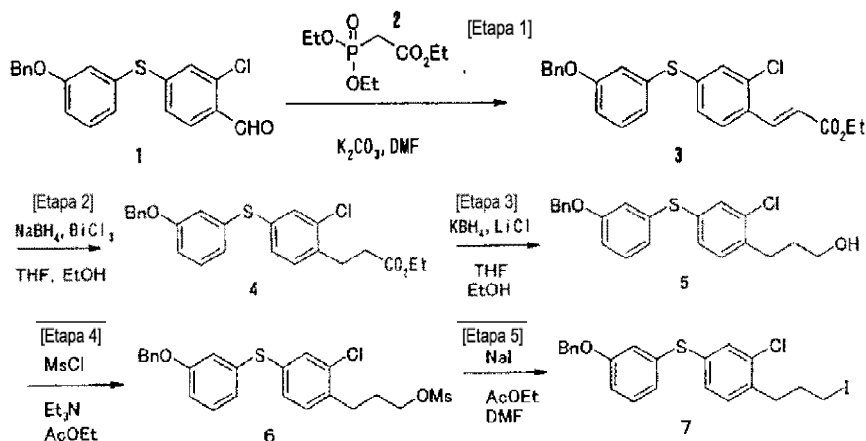
15 4) Un intermedio en la producción del hidrocloreto de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol o un hidrato del mismo, que comprende un nuevo compuesto 2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-2-nitro-1,3-propanodiol o un hidrato del mismo.

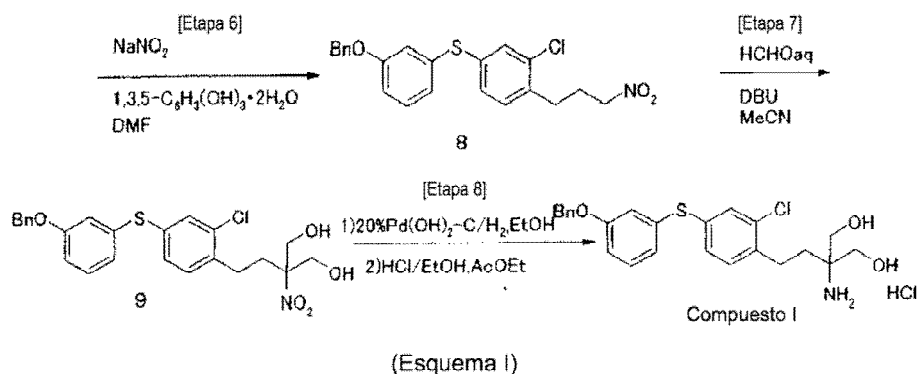
Ventajas de la invención

20 Los compuestos aquí descritos que sirven como materiales de partida, el 3-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]acrilato de etilo, el 1-benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-nitropropil)feniltio]benceno y el 2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-2-nitro-1,3-propanodiol y sus hidratos, son nuevos compuestos que nunca se han descrito ni nunca se ha explicado su utilidad. Cada uno de 3-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]acrilato de etilo, 1-benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-nitropropil)feniltio]benceno y 2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-2-nitro-1,3-propanodiol puede servir como un intermedio en la producción del compuesto I y cada uno permite la producción práctica estable y de alto rendimiento del compuesto I con métodos de purificación simples. Así pues, el uso de los compuestos en la presente invención, por primera vez, permite la producción a escala industrial del compuesto I.

Mejor modo de llevar a cabo la presente invención

30 El procedimiento en el que se emplea la presente invención, que permite la producción a escala industrial del compuesto I, se lleva a cabo como sigue (véase también el esquema I): Se reduce 3-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]acrilato de etilo con tricloruro de bismuto y borohidruro de sodio. El producto reducido se reduce adicionalmente con borohidruro de potasio y cloruro de litio. El derivado alcohólico resultante se mesila haciéndolo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo. El producto mesilado se yoda con yoduro de sodio y a continuación se hace reaccionar con nitrato de sodio para formar el 1-benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-nitropropil)feniltio]benceno. Este producto se hace reaccionar con formaldehído en presencia de una base para formar el 2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-2-nitro-1,3-propanodiol. La reducción de este compuesto con hidróxido de paladio-carbono de acuerdo con la invención da el compuesto I.





Ahora describimos un procedimiento para obtener los nuevos compuestos usados en la presente invención que sirven como materiales de partida, a saber, 3-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]acrilato de etilo (3), 1-benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-nitropropil)fenil]tio]benceno (8) y 2-[2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil]-2-nitro-1,3-propanodiol (9) e hidratos de los mismos.

Una mezcla de 4-(3-benciloxifenil)-2-clorobenzaldehído (1) y dietilfosfonoacetato de etilo (2) se agita durante 3 a 8 horas de 50 a 80°C en un disolvente orgánico, tal como dimetilformamida o dimetilsulfóxido, en presencia de una base, tal como bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de sodio. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría en un baño María con hielo mientras se está agitando, y se le añade agua. Se recogen por filtración los cristales resultantes y se lavan con 2-propanol acuoso para dar el 3-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]acrilato de etilo (3) como cristales brutos. Este producto se disuelve en acetato de etilo y la mezcla se lava con agua. La capa orgánica se concentra a presión reducida para obtener un aceite amarillo pálido. A este producto se le añade acetona y la mezcla se agita mientras que se está enfriando para que se formen los cristales (se le añadirán cristales iniciadores cuando sea necesario). A continuación se le añade agua y la mezcla se agita mientras se enfría. Los cristales resultantes se recogen por filtración y se lavan con acetona-agua. A continuación, los cristales se secan a 40°C o por debajo para dar el 3-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]acrilato de etilo (3) o un hidrato del mismo.

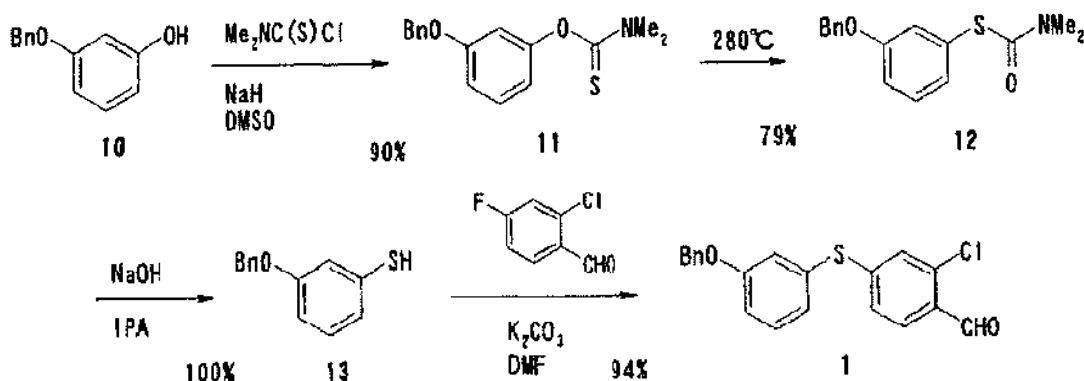
Posteriormente, el 3-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]acrilato de etilo (3) se disuelve en tetrahidrofurano o un alcohol, tal como metanol y etanol, o una mezcla de los mismos. Mientras la mezcla se agita de 30 a 40°C, se le añaden tricloruro de bismuto y borohidruro de sodio. Se le añade más tricloruro de bismuto y más borohidruro de sodio para completar la reducción. Se trata el producto para dar un aceite amarillo pálido. Este producto se disuelve en un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano. Mientras la mezcla se mantiene a 25°C o por debajo, se le añaden borohidruro de potasio, cloruro de litio y un alcohol, tal como metanol y etanol. La mezcla se agita de 30 a 50°C durante 1 a 3 horas y se trata a continuación. El aceite amarillo pálido resultante se disuelve en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo. A continuación se le añade cloruro de metanosulfonilo a 20°C o menos en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina. La mezcla se agita durante 1 a 3 horas y a continuación se trata para obtener un aceite amarillo pálido. Este producto se disuelve en un disolvente mixto compuesto, por ejemplo, por acetato de etilo y dimetilformamida. A continuación se le añade yoduro de sodio mientras la mezcla se está agitando y la mezcla resultante se agita de 50 a 80°C durante 3 a 5 horas. Se trata el producto para dar un aceite amarillo. Este producto oleoso se disuelve en un disolvente orgánico, tal como dimetilformamida, y se le añaden floroglucinol y nitrito de sodio mientras que se está agitando la mezcla. Se sigue agitando durante 4 a 6 horas más de 20 a 35°C. Posteriormente se le añade tiosulfato de sodio pentahidratado en solución salina y la mezcla se trata y purifica para dar el 1-benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-nitropropil)fenil]tio]benceno (8), o un hidrato del mismo, como un aceite amarillo pálido.

El 1-benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-nitropropil)fenil]tio]benceno (8) se disuelve en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo y tetrahidrofurano. Mientras que la mezcla se enfría en un baño de hielo, se le añade una solución de formaldehído y se deja continuar la reacción de 0 a 60°C durante 1 a 3 horas en presencia de una base, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, diazabicyclo[2.2.2]octano, trialquilamina, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Posteriormente, el producto se trata para dar el 2-[2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil]-2-nitro-1,3-propanodiol (9) o un hidrato del mismo.

El 2-[2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil]-2-nitro-1,3-propanodiol (9) se reduce en un disolvente orgánico, tal como etanol, en presencia de hidróxido de paladio/carbono, entre la temperatura ambiente y 60°C a una presión de hidrógeno entre la presión atmosférica y 507 kPa. Esto da el 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol. Este producto se disuelve en un disolvente orgánico, tal como etanol, 2-propanol y acetato de etilo, o una mezcla de los mismos, y se hace reaccionar con ácido clorhídrico. Esto da el hidrocloreto de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol (compuesto I). El procedimiento descrito más arriba permite la producción simple del compuesto I con alto rendimiento y alta pureza.

El material de partida 4-(3-benciloxifenil)-2-clorobenzaldehído (1) se puede obtener con facilidad al convertir el 3-

benciloxifenol (10) disponible en el mercado en un derivado tiofenólico mediante el método del dimetiltiocarbamato (*J. Org. Chem.*, 31, 3980 (1966).) y haciendo reaccionar el derivado tiofenólico con el 2-cloro-4-fluorobenzaldehído disponible en el mercado (véase el esquema II).



(Esquema II)

Tal y como se describe más arriba, la presente invención da a conocer un procedimiento eficaz para la producción industrial del compuesto I.

Ejemplos

La presente invención se describirá ahora con referencia a ejemplos específicos, que no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1 de referencia

O-(3-Benciloxi)fenildimetiltiocarbamato (11)

Se le añadió lentamente hidruro de sodio al 60% (19,9 g, 498 mmol) a una solución de 3-benciloxifenol (10) (83,0 g, 415 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) deshidratado (415 ml) mientras que la solución se enfriaba en agua y se agitaba. La mezcla se agitó durante 30 min. Posteriormente, el cloruro de dimetiltiocarbamoilo (61,5 g, 498 mmol) se añadió lentamente mientras que la mezcla se enfriaba en agua y se agitaba. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua con hielo (2 l) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (1,5 l y 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua (2 l) y solución salina al 28% (1 l), y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el resto se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 60, 3 l, hexano:acetato de etilo = 10:1 $\rightarrow$ 5:1) para dar el O-(3-benciloxi)fenildimetiltiocarbamato (11) como un aceite amarillo pálido (107 g, 90%).

400 MHz ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,32 (3H, s), 3,45 (3H, s), 5,04 (2H, s), 6,68-6,73 (2H, m), 6,86-6,89 (1H, m), 7,25-7,44 (6H, m).

El-MS m/z; 287 (M^+).

Ejemplo 2 de referencia

S-(3-Benciloxi)fenildimetiltiocarbamato (12)

El O-(3-benciloxi)fenildimetiltiocarbamato (11) (100 g, 348 mmol) se agitó durante 1 hora a una temperatura interna de 270 a 285°C a presión reducida (4,53 kPa). Posteriormente, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le añadió éter diisopropílico (200 ml) a una temperatura interna de 50°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente para la cristalización. A continuación se le añadió el éter diisopropílico (100 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora mientras que se enfriaba en agua con hielo. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico (50 ml) que se habían enfriado con hielo. El producto lavado se secó a continuación durante 3 horas a presión reducida para dar el S-(3-benciloxi)fenildimetiltiocarbamato (12) como cristales pulverulentos blancos (79,3 g, 79%).

TF 68 - 69°C

400 MHz ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,04 (3H, br s), 3,09 (3H, br s), 5,05 (2H, s), 6,99-7,16 (3H, m), 7,27-7,44 (6H, m).

El-MS m/z; 287 (M^+).

Ejemplo 3 de referencia

3-Benciloxibencenotiol (13)

Al S-(3-benciloxi)fenildimetiltiocarbamato (12) (40,0 g, 139 mmol) se le añadió 2-propanol (160 ml), hidróxido de sodio (22,2 g, 556 mmol) y agua purificada (80 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas en una atmósfera de argón. Posteriormente, la mezcla se agitó en agua con hielo y se le añadió, gota a gota, ácido clorhídrico a 6 mol/l (120 ml). A continuación se le añadió agua purificada (300 ml) y los cristales resultantes se recogieron por filtración. Este producto se lavó con 2-propanol acuoso al 20% (300 ml) y el producto lavado se secó al aire a temperatura ambiente durante 2 días para dar el 3-benciloxibencenotiol (13) como cristales pulverulentos de color amarillo pálido (30,1 g, 100%).

10 TF 49-50°C

400 MHz ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ; 5,06 (2H, s), 5,41 (1H, s), 6,74-6,97 (3H, m), 7,14 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,30-7,44 (5H, m).

EI-MS m/z; 216 (M⁺).

Ejemplo 4 de referencia

15 4-(3-Benciloxifeniltio)-2-clorobenzaldehído (1)

El 3-benciloxibencenotiol (13) (75,0 g, 347 mmol) y el 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (55,0 g, 347 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (DMF) (350 ml), mientras que la solución se estaba agitando. A continuación, la solución se colocó en un baño María a 30°C y se le añadieron carbonato de potasio (62,3 g, 451 mmol) y dimetilformamida (25 ml). Esta mezcla se agitó durante 30 min a una temperatura interna de 40 a 42°C. A continuación se le añadió agua del grifo (125 ml) y la mezcla se enfrió en agua con hielo. A la mezcla enfriada se le añadió más agua del grifo (625 ml) gota a gota para la cristalización. La mezcla se agitó durante 30 min, y los cristales resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con 2-propanol acuoso al 10% (188 ml). Los cristales húmedos se disolvieron en acetato de etilo (750 ml) y la solución se lavó dos veces con agua del grifo (375 ml × 2). La capa orgánica se concentró a presión reducida y se le añadió acetona (900 ml) al residuo resultante. A continuación, se le añadió agua purificada (386 ml) gota a gota a una temperatura interna de 23°C. La mezcla se agitó durante 30 min, y los cristales resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con acetona acuosa al 50% (400 ml). Los cristales lavados se secaron al aire durante una noche. Posteriormente, el producto se secó haciendo pasar una corriente de aire a 45°C durante 1 hora. Esto dio el 4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorobenzaldehído (1) como cristales prismáticos incoloros (115 g, 94%).

30 TF 58-59°C

400 MHz ¹H-RMN (CDCl₃) δ; 5,07 (2H, s), 7,04-7,14 (5H, m), 7,31-7,43 (6H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,35 (1H, d, J = 0,7 Hz).

EI-MS m/z; 354 (M⁺).

Ejemplo 1

35 3-[4-(3-Benciloxifeniltio)-2-clorofenil]acrilato de etilo (3)

El 4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorobenzaldehído (1) (115 g) (325 mmol) y el dietilfosfonoacetato de etilo (2) (94,6 g, 422 mmol) se añadieron a la dimetilformamida (DMF) (518 ml). La mezcla se agitó para disolver los compuestos. A continuación se le añadió carbonato de potasio (58,3 g, 422 mmol) y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 70 a 73°C durante 5,5 horas.

40 Mientras que la mezcla se enfriaba en agua y se agitaba a una temperatura interna de 40°C, se le añadió agua del grifo (95 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente mientras se estaba enfriando. A una temperatura interna de 10°C, se le añadieron agua (5 ml) y cristales iniciadores, y se confirmó la formación de cristales. Posteriormente se le añadió agua del grifo (936 ml) lentamente gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min a una temperatura interna de 3 a 10°C. El sólido cristalizado se recogió por filtración y se lavó con 2-propanol acuoso al 10% (518 ml) para obtener cristales húmedos como un producto bruto. Este producto se disolvió en acetato de etilo (806 ml) y la solución se lavó dos veces con agua (403 ml).

45 La capa orgánica se concentró a presión reducida y el concentrado se secó durante 30 min a una temperatura externa de 50°C a presión reducida para dar un aceite amarillo pálido. Este producto se disolvió en acetona (691 ml). Mientras la mezcla se enfriaba y se agitaba, se le añadieron agua purificada (95 ml) y cristales iniciadores a una temperatura interna de 5 a 10°C para la cristalización. La mezcla se agitó otros 5 min más mientras se seguía enfriando. Posteriormente se le añadió agua purificada (366 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min a una temperatura interna de 5 a 10°C.

El sólido cristalizado se recogió por filtración y se lavó con acetona acuosa al 40% (461 ml) (temperatura interna = 4°C). El producto lavado se secó durante 50 min en una corriente de aire y posteriormente se secó al aire a temperatura ambiente. El producto se secó otras 8 horas más a 38°C en una corriente de aire. Esto dio el compuesto (3) como cristales granulares de color amarillo pálido (136 g, 320 mmol, rendimiento del 98%).

5 TF 45-47°C (método de placa calefactora).

EI-MS m/z: 424 (M^+).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,27 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,05 (2H, s), 6,38 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,92-7,11 (4H, m), 7,23-7,49 (8H, m), 8,02 (1H, d, J = 15,9 Hz).

Ejemplo 2

10 1-Benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-nitropropil)feniltio]benceno (8)

Se añadieron tetrahidrofurano (THF) (405 ml) y etanol (405 ml) al 3-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]acrilato de etilo (3) (135 g, 318 mmol). Mientras la mezcla se agitaba a una temperatura interna de 35°C, se le añadió tricloruro de bismuto (25,0 g, 79,4 mmol) seguido de la adición lenta de borohidruro de sodio (15,0 g, 397 mmol). La mezcla se siguió agitando mientras se enfriaba y se le añadió lentamente más borohidruro de sodio (15,0 g, 397 mmol). La mezcla se siguió agitando mientras que se estaba enfriando. Se le añadió más tricloruro de bismuto (5,01 g, 15,9 mmol) a continuación a una temperatura interna de 40°C, seguido de la adición de borohidruro de sodio (6,01 g, 159 mmol) y se agitó durante 55 min a una temperatura interna de 40 a 46°C.

Mientras la mezcla de reacción se enfriaba y agitaba, se le añadió acetona (41 ml) a una temperatura interna de 10°C y la mezcla se agitó durante 5 min. A esto le siguió la adición de 810 ml de ácido clorhídrico a 1 mol/l ajustado a pH 1 y de acetato de etilo (675 ml), y se agitó durante 30 min.

El sólido negro resultante en la mezcla de reacción se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo (135 ml). La capa orgánica se separó y se recogió, y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico a 0,1 mol/l (405 ml), una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (405 ml) y solución salina al 28% (405 ml).

La capa orgánica se concentró a presión reducida y se secó a una temperatura externa de 50°C durante 30 min para dar el 3-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]propionato de etilo (4) como un aceite amarillo pálido (132 g, equivalente a 318 mmol). Sin purificar, el compuesto (4) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (949 ml). Mientras la mezcla se estaba agitando, se le añadieron borohidruro de potasio (22,3 g, 413 mmol) y a continuación cloruro de litio (17,5 g, 413 mmol) a una temperatura interna de 20°C y la mezcla se agitó durante 20 min.

Posteriormente, se le añadió etanol (47,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a una temperatura interna de 30 a 33°C y a continuación durante 40 min más a una temperatura interna de 44 a 45°C. Se le añadió entonces etanol (23,7 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min más a una temperatura interna de 43 a 45°C para completar la reacción. Mientras la mezcla de reacción se enfriaba y agitaba, se le añadieron acetona (71,2 ml) y a continuación agua (475 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora mientras se estaba enfriando. Posteriormente se le añadieron ácido clorhídrico a 2 mol/l (217 ml, 434 mmol) y a continuación acetato de etilo (475 ml) a una temperatura interna de 26°C, y la mezcla se siguió agitando.

La capa orgánica se separó y se recogió, y se lavó secuencialmente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (475 ml) y solución salina al 28% (475 ml). A continuación, la capa orgánica se concentró a presión reducida y se secó a una temperatura externa de 50°C a presión reducida durante 1 hora. Esto dio el 3-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]propanol (5) (124 g, equivalente a 318 mmol) como un aceite amarillo pálido.

Sin purificar, el compuesto (5) se disolvió en acetato de etilo (1,22 l). Se le añadió trietilamina (64,3 g, 635 mmol) y, mientras la mezcla se enfriaba y agitaba, se le añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (54,6 g, 477 mmol) gota a gota a una temperatura interna de 6 a 15°C. La mezcla se agitó a continuación durante 1 hora a una temperatura interna de 5 a 15°C. Posteriormente se le añadió agua del grifo (1,22 l) y la mezcla se agitó durante 20 min. A continuación se le añadió ácido clorhídrico a 6 mol/l (26,3 ml, 158 mmol), y se separó y se recogió la capa orgánica.

La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de sulfato de sodio al 2% (1,22 l) y una solución acuosa de sulfato de sodio al 30% (612 ml). A continuación, la capa orgánica se concentró a presión reducida y el concentrado se secó a presión reducida a una temperatura externa de 50°C durante 1 hora. Esto dio el metanosulfonato de 3-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]propilo (6) como un aceite amarillo pálido (150 g, equivalente a 318 mmol). Sin purificar, el compuesto (6) se disolvió en acetato de etilo (441 ml) y DMF (441 ml). Mientras la mezcla se estaba agitando, se le añadió yoduro de sodio (61,9 g, 413 mmol) y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 62 a 65°C durante 3 horas. Mientras la mezcla se enfriaba y se agitaba, se le añadieron una solución acuosa de sulfato de sodio al 8% (1,32 l) y acetato de etilo (882 ml) a una temperatura interna de 30°C. Se separó la capa orgánica y se recogió.

La capa orgánica se lavó por la adición de tiosulfato de sodio pentahidratado (7,35 g) en una solución acuosa de sulfato de sodio al 8% (1,32 l). A continuación, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de sulfato de sodio al 30% (662 ml), y la capa orgánica se separó y se recogió. La capa orgánica recogida se concentró a presión reducida y el concentrado se secó a presión reducida a una temperatura externa de 50°C durante 1 hora. Esto dio el

5 1-benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-yodopropil)fenil]benceno (7) como un aceite amarillo (160 g, equivalente a 318 mmol). Sin purificar, el compuesto (7) se disolvió en DMF (472 ml). Mientras la mezcla se estaba agitando, se le añadieron dihidrato de floroglucinol (12,9 g, 79,4 mmol) y a continuación nitrito de sodio (28,5 g, 413 mmol), y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 29 a 32°C durante 4 horas.

10 Después de enfriar y agitar la mezcla, se le añadieron 78,9 g de tiosulfato de sodio pentahidratado (318 mmol) en solución salina al 5% (2,36 l) y acetato de etilo (1,57 l) para la extracción. Se separó la capa orgánica y se recogió. La capa orgánica se lavó con solución salina al 5% (1,57 l), a continuación dos veces con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (1,57 l) y a continuación con solución salina al 28% (786 ml). Posteriormente, la capa orgánica se concentró a presión reducida y el concentrado se secó a una temperatura externa de 50°C durante 15 min. El residuo aceitoso resultante se disolvió en tolueno (157 ml) y la solución se concentró a presión reducida.

15 Al concentrado se le añadió más tolueno (157 ml) y la solución se concentró a presión reducida. El concentrado se secó a presión reducida a una temperatura externa de 50°C durante 30 min. Esto dio un aceite pardo (134 g). Este producto se disolvió en tolueno (236 ml) y la solución se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice = 393 g) con el uso de tolueno como eluyente. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El concentrado se secó a presión reducida a una temperatura externa de 50°C durante 15 min. El

20 residuo aceitoso resultante se disolvió en acetato de etilo (157 ml) y la solución se concentró a presión reducida. Se añadió más acetato de etilo (157 ml) y la solución se concentró de nuevo a presión reducida. A continuación, el concentrado se secó a presión reducida a una temperatura externa de 50°C durante 30 min. Esto dio el 1-benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-nitropropil)fenil]benceno (8) como un aceite amarillo pálido (72,4 g, 175 mmol, rendimiento del 55%).

25 EI-MS m/z: 413 (M^+).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,32 (2H, quint., $J = 7,1$ Hz), 2,81 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,40 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 5,03 (2H, s), 6,89-6,98 (3H, m), 7,11-7,41 (9H, m).

Ejemplo 3

2-[2-[4-(3-Benciloxifenil)tiol]-2-clorofenil]etil]-2-nitro-1,3-propanodiol (9)

30 El 1-benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-nitropropil)fenil]benceno (8) (72,3 g, 175 mmol) se disolvió en acetonitrilo (217 ml). Mientras la solución se enfriaba y se agitaba, se le añadió una solución de formaldehído al 37% (14,5 ml, 179 mmol). A continuación se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (DBU) (2,66 g, 17,5 mmol) lentamente gota a gota a una temperatura interna de 0 a 8°C y la mezcla se agitó durante 10 min. Posteriormente se le añadió una solución de formaldehído al 37% (14,6 ml, 180 mmol) a una temperatura interna de 10°C o por debajo y la mezcla se agitó

35 durante 1,5 horas a una temperatura interna de 2 a 3°C.

A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico a 1 mol/l (17,5 ml) para ajustar el pH de 3 a 4 y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo oleoso resultante se disolvió en etanol (217 ml) y ácido clorhídrico a 2 mol/l, y la solución se agitó a una temperatura interna de 45°C durante 30 min. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo oleoso

40 resultante se le añadieron acetato de etilo (723 ml) y solución salina al 2% (361 ml) para la extracción, y se separó la capa orgánica y se recuperó.

La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (361 ml) y solución salina al 2% (361 ml), y se concentró a presión reducida. El concentrado se secó a presión reducida a una temperatura externa de 50°C durante 15 min. Al residuo oleoso resultante se le añadió metanol (72 ml) y la solución se concentró a presión reducida. Se añadió más metanol (72 ml) y la solución se concentró de nuevo a presión reducida. A continuación, el concentrado se secó a presión reducida a una temperatura externa de 50°C durante 30 min para dar un aceite amarillo pálido (83,8 g).

45

Este producto se disolvió en metanol (723 ml). Mientras que se enfriaba y se agitaba la solución, se le añadió agua del grifo (130 ml) a una temperatura interna de 5 a 10°C para enturbiar la solución. A continuación se le añadieron cristales iniciadores a esta solución. Una vez que se confirmó la formación de cristales, la mezcla se agitó durante unos 15 min y, mientras la mezcla se estaba agitando, se le añadió agua del grifo (593 ml) gota a gota. La mezcla se enfrió mientras se agitaba y se agitó otra hora más a una temperatura interna de 5 a 10°C. Posteriormente, la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido cristalizado se recogió por filtración y se lavó con metanol acuoso al 50% (145 ml). Los cristales húmedos resultantes se secaron haciendo pasar una corriente de

50

55 aire a temperatura ambiente y a continuación haciendo pasar una corriente de aire a 30°C durante 16 horas. Esto dio el compuesto (9) como cristales pulverulentos de color amarillo pálido (80,7 g, 170 mmol, rendimiento del 98%).

TF 69-70°C (método de placa calefactora).

FAB-MS (positivo) m/z: 473 [M-H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,12-2,17 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,65-2,69 (2H, m), 4,08 (2H, dd, J = 6,3, 12,2 Hz), 4,28 (2H, dd, J = 7,1, 12,5 Hz), 5,02 (2H, s), 6,88-6,96 (3H, m), 7,08-7,41 (9H, m).

5 Ejemplo 4

Hidrocloreto de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol (compuesto I)

El 2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-2-nitro-1,3-propanodiol (9) (80,2 g, 169 mmol) se disolvió en etanol (802 ml). Después, la atmósfera interna se reemplazó por una atmósfera de gas inerte (argón), se le añadió hidróxido de paladio al 20%-carbono (61,5 g (32,1 g de producto seco)) y la atmósfera se reemplazó con hidrógeno. Con un globo de hidrógeno unido, la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 24 horas a una temperatura externa de 50°C.

La atmósfera se reemplazó con gas inerte (argón) y el catalizador se separó por filtración a una temperatura interna de 30°C. La mezcla restante se lavó con etanol acuoso al 90% (401 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y, a continuación, el concentrado se secó a presión reducida a una temperatura externa de 50°C durante 15 min. A este producto se le añadió acetonitrilo (80 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió más acetonitrilo (80 ml) y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. A continuación, el concentrado se secó a presión reducida a una temperatura externa de 50°C durante 30 min.

Al residuo resultante se le añadió acetonitrilo (401 ml) y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 65 a 70°C durante 30 min. A continuación se dejó enfriar la mezcla mientras que se seguía agitando y luego se enfrió mientras se mantenía la agitación. Posteriormente, la mezcla se agitó a una temperatura interna de 5 a 10°C durante 30 min. El sólido cristalizado se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo (160 ml, temperatura interna = 1°C) y se secó a temperatura ambiente para obtener cristales brutos (44,9 g). A este producto se le añadió acetonitrilo (201 ml) y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 65 a 70°C durante 30 min. Posteriormente se dejó enfriar la mezcla mientras se seguía agitando y a continuación se agitó a una temperatura interna de 3 a 10°C durante 1 hora. El sólido cristalizado se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo (120 ml) (temperatura interna = 2°C).

El producto lavado se secó con una corriente de aire y se secó adicionalmente haciendo pasar una corriente de aire a 50°C durante 3 horas. Esto dio lugar a un polvo blanco (42,4 g). A este producto se le añadieron acetonitrilo (170 ml) y agua purificada (170 ml), y la mezcla se agitó y se calentó para disolver el producto sólido. La solución se enfrió mientras se estaba agitando. Esto dio lugar a la formación de cristales a una temperatura interna de 40°C. La mezcla se enfrió adicionalmente mientras se estaba agitando. La mezcla se agitó adicionalmente a una temperatura interna de 3 a 10°C durante 1 hora. El sólido cristalizado se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo acuoso al 50% (127 ml, temperatura interna = 2°C). El producto lavado se secó en una corriente de aire durante 1 hora. Este producto se secó adicionalmente durante 14 horas haciendo pasar una corriente de aire a 50°C para dar cristales pulverulentos blancos (38,4 g). A este producto (38,2 g) se le añadió etanol (229 ml) y la mezcla se agitó y se calentó para disolver el producto sólido. Se filtró la solución y se lavó con etanol (38 ml).

El filtrado se siguió agitando mientras se estaba calentando y se le añadió ácido clorhídrico a 6 mol/l (15,8 ml, 94,8 mmol) a una temperatura interna de 60°C (se confirmó la cristalización). A esto le siguió la adición de acetato de etilo (535 ml) y la agitación durante 10 min a una temperatura interna de 50 a 58°C. Posteriormente, la mezcla se enfrió mientras se estaba agitando y se agitó durante 1 hora más a una temperatura interna de 1 a 10°C. El sólido cristalizado se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de etanol (57 ml) y acetato de etilo (57 ml). El producto lavado se secó en una corriente de aire durante 1 hora para obtener cristales húmedos, que se secaron durante 15 horas más haciendo pasar una corriente de aire a 60°C. El producto secado se trituro para obtener el compuesto I como cristales pulverulentos blancos (38,3 g, 79,7 mmol, rendimiento del 47%).

TF 158-160°C (método de placa calefactora).

FAB-MS (positivo) m/z: 444 [C₂₄H₂₆ClNO₃S + H]⁺.

Análisis elemental: Calculado para C₂₄H₂₆ClNO₃S·HCl: C 60,00, H 5,66, N 2,92; hallado: C 59,83, H 5,51, N 2,85.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,75-1,79 (2H, m), 2,71-2,75 (2H, m), 3,54 (4H, d, J = 5,1 Hz), 5,08 (2H, s), 5,42 (2H, t, J = 4,9 Hz), 6,88-7,00 (3H, m), 7,23-7,41 (9H, m), 7,93 (3H, br s).

Aplicabilidad industrial

Los nuevos compuestos usados en la presente invención (a saber, 3-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]acrilato de etilo, 1-benciloxi-3-[3-cloro-4-(3-nitropropil)feniltio]benceno y 2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-2-nitro-1,3-propanodiol) como intermedios de la producción del compuesto I, un inmunosupresor eficaz, permiten la producción simple y práctica a escala industrial del compuesto I con gran pureza y un rendimiento estable. Así pues, se ha demostrado que la presente invención ofrece un modo de proporcionar el compuesto I de alta calidad con un

rendimiento elevado.

La presente invención establece un procedimiento ventajoso a escala industrial para producir el compuesto I, un inmunosupresor eficaz. El compuesto I producido mediante el procedimiento de la presente invención se puede utilizar como productos farmacéuticos de gran pureza y alta calidad.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir hidrocloruro de 2-amino-2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol, que comprende la etapa de reducir 2-[2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-2-nitro-1,3-propanodiol
5 en presencia de un catalizador de hidróxido de paladio/carbono.