



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 413**

51 Int. Cl.:
C07D 277/82 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05728706 .2**

96 Fecha de presentación : **11.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1730129**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2006**

54 Título: **Productos intermedios para la preparación de pramipexol.**

30 Prioridad: **19.03.2004 IT MI04A0531**
28.01.2005 IT MI04A0126

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2011

73 Titular/es: **DIPHARMA FRANCIS S.R.L.**
Via Bissone, 5
20021 Baranzate, MI, IT

72 Inventor/es: **Castaldi, Graziano;**
Bologna, Alberto;
Allegrini, Pietro;
Razzetti, Gabriele y
Lucchini, Vittorio

74 Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

ES 2 357 413 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

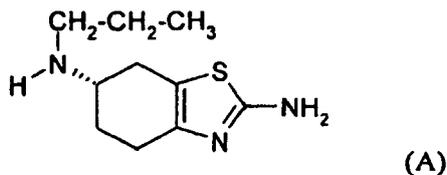
Productos intermedios para la preparación de pramipexol.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a productos intermedios novedosos útiles en la preparación de pramipexol o (S)-2-amino-6-n-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol y un método novedoso para su preparación.

ANTECEDENTES TECNOLÓGICOS

Pramipexol, de fórmula (A)



10 es un agonista dopaminérgico, conocido a partir del documento US 4.843.086, usado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en forma de diclorhidrato monohidratado.

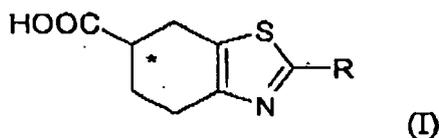
15 El documento US 2002/0103240 da a conocer entre otras cosas un método para la resolución o el enriquecimiento de (R,S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol en los enantiómeros (R) o (S) individuales, en particular en el enantiómero (S). La misma solicitud ilustra en detalle las vías sintéticas conocidas para la preparación de pramipexol, en particular las descritas en los documentos US 4.886.812, EP 186087, EP 207696 y J. Med. Chem. 30. 494 (1987). A partir de lo que se notifica resulta evidente que las rutas sintéticas disponibles hasta ahora emplean etapas sintéticas que no cumplen los requisitos para la producción de pramipexol a escala industrial. Por tanto, existe la necesidad de un procedimiento mejorado, que sea más sencillo, más fácil de realizar y cumpla los requisitos para la producción industrial de pramipexol.

SUMARIO DE LA INVENCION

20 Ahora se ha encontrado un procedimiento para la preparación de pramipexol, que emplea productos intermedios novedosos y cumple los requisitos para la producción en cantidades industriales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), como enantiómero (S), o una sal del mismo,



25 en la que R es un grupo amino protegido; y el asterisco * indica el átomo de carbono estereogénico.

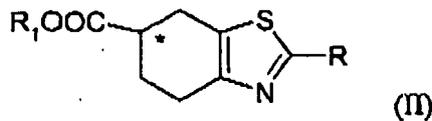
30 Una sal de un compuesto de fórmula (I) puede ser una sal con bases o ácidos, orgánicos o inorgánicos. Ejemplos preferidos de sales con bases son aquellos con bases inorgánicas, tales como sales de sodio, litio o potasio, o sales con aminas primarias, secundarias o terciarias, tales como sales de N-metil-, N,N-dimetil- y trietil-amonio, sales de bencilamonio, α -metilbencilamina, N-metil-D-glucamina, cinconidina o cinconina. Ejemplos preferidos de sales con ácidos son aquellos con ácidos clorhídrico, sulfúrico, acético, oxálico o metanosulfónico, preferiblemente con un ácido ópticamente activo, tal como ácido tartárico o alcanforsulfónico.

Preferiblemente un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, está en forma del enantiómero (S) individual, normalmente con una pureza enantiomérica de al menos aproximadamente el 96%, más preferiblemente al menos aproximadamente el 99%.

35 Ejemplos preferidos de los compuestos de fórmula (I) son:

- ácido (S)-2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-carboxílico;
- ácido (S)-2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-carboxílico.

40 Un compuesto de fórmula (I), tal como se definió anteriormente, puede obtenerse con un procedimiento que comprende la hidrólisis de un éster de fórmula (II) o una sal del mismo, o bien como una mezcla de enantiómeros (R,S) o bien como enantiómero (S) individual



en la que R₁ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con fenilo; y el asterisco * y R tienen los significados definidos anteriormente;

5 y, si es necesario, la resolución de la mezcla de enantiómeros (R,S) del compuesto de fórmula (I) para dar el enantiómero (S) individual.

R₁ es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo, en particular etilo o propilo; o bencilo o feniletilo.

10 Una sal de un compuesto de fórmula (II) es por ejemplo una sal con un ácido mineral, preferiblemente un hidrácido, en particular ácido clorhídrico o bromhídrico, o un ácido orgánico, tal como ácido acético, oxálico o metanosulfónico, preferiblemente un ácido ópticamente activo, tal como ácido tartárico o alcanforsulfónico.

Según la presente invención, un grupo amino protegido R es un grupo amino protegido en forma de un grupo acilamino, carbamoilo, arilmetilamino, ftalimido o sililamino.

En un grupo acilamino, acilo es por ejemplo formilo o alquilo C₁-C₆-CO-, preferiblemente acetilo, propionilo o pivaloilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, tales como cloro, flúor, bromo o yodo.

15 En un grupo carbamoilo, el grupo amino está unido, por ejemplo, a un grupo alcoxi-carbonilo C₁-C₆, en el que el residuo alquilo es lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con fenilo. El residuo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido con fenilo, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, bencilo o feniletilo, en particular terc-butilo.

20 En un grupo arilmetilamino, por ejemplo un grupo mono, di o particularmente tri-arilmetilamino, el resto arilo es preferiblemente un grupo fenilo. Dicho grupo es por ejemplo bencil-, difenilmetil- o tritil-amino; más particularmente un grupo 1-metil-1-fenil-etilamino.

Un grupo sililamino es por ejemplo un grupo trimetilsililamino o terc-butil-dimetilsililamino.

25 Un grupo amino protegido R es preferiblemente un grupo amino protegido tal como un grupo acilamino o arilmetilamino, en particular acilamino, en el que acilo es formilo, acetilo, propionilo o pivaloilo, estando los tres últimos opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 átomos de halógeno; tales como cloro, flúor, bromo o yodo. Más preferiblemente el grupo R es acetilamino, propionilamino o pivaloilamino.

30 La hidrólisis de un compuesto de fórmula (II) puede llevarse a cabo mediante reacción con un hidróxido alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o potasio, en cantidades de desde aproximadamente 1 hasta 4 equivalentes, preferiblemente desde 1,5 hasta 2,5 equivalentes, en un disolvente prótico polar, por ejemplo agua o alcoholes C₁-C₄, en particular metanol, etanol, i-propanol o mezclas de los mismos; a una temperatura que oscila desde aproximadamente 0°C hasta el reflujo del disolvente, preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta 50°C, en particular a aproximadamente 20°C.

35 Según la invención, una mezcla de enantiómeros (R,S) puede contener los dos enantiómeros individuales en cualquier razón de uno con respecto al otro. La pureza enantiomérica se expresa generalmente como "exceso enantiomérico" y se define para el enantiómero (S) como (S-R)/(R+S)x100 en el que S y R son respectivamente las cantidades de los enantiómeros (S) y (R). Según la invención, la expresión enantiómero (S) individual significa que la pureza enantiomérica es habitualmente de al menos aproximadamente el 96%, preferiblemente de al menos aproximadamente el 99%.

40 La resolución de la mezcla de enantiómeros (R,S) de un compuesto de fórmula (I) en el enantiómero (S) individual puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de las sales diastereoméricas de un compuesto de fórmula (I) obtenido mediante reacción con bases o ácidos enantioméricamente puros, ópticamente activos. Un ejemplo es la reacción del compuesto de fórmula (I) con una amina alifática o aromática enantioméricamente pura, por ejemplo α-metilbencilamina, N-metil-D-glucamina, cinconidina y cinconina; o con un ácido enantioméricamente puro, por ejemplo ácido tartárico o ácido alcanforsulfónico, en un disolvente que puede fomentar la formación de la sal y la posterior precipitación del diastereómero deseado. Ejemplos de dichos disolventes son alcoholes C₁-C₄, tales como metanol, etanol e i-propanol; cetonas, tales como acetona; éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano; ésteres de alquilo, tales como acetato de etilo; amidas, tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; dimetilsulfóxido; o mezclas de los mismos o mezclas de uno o más de ellos con agua. La temperatura puede oscilar desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Alternativamente, la resolución puede llevarse a cabo por medio de cromatografía preparativa usando una fase estacionaria quiral, ópticamente activa, incluyendo la tecnología de "lecho móvil simulado" (SMB). Una alternativa adicional consiste en la resolución enzimática, o bien mediante hidrólisis

selectiva de un estereoisómero de un éster de fórmula (II) para dar un ácido de fórmula (I), o bien mediante esterificación selectiva de un estereoisómero de un ácido de fórmula (I) para dar un éster de fórmula (II).

La conversión de un compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo puede obtenerse con métodos conocidos.

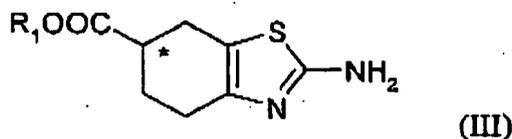
5 Un objeto de la invención también es un compuesto de fórmula (II), y las sales del mismo, como enantiómero (S) individual, normalmente con una pureza enantiomérica de al menos aproximadamente el 96%, más preferiblemente de al menos aproximadamente el 99%.

10 El documento US 4.988.699 da a conocer de manera general compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II) como mezclas (R,S) en las que el sustituyente R es un grupo amino opcionalmente sustituido con diversos grupos, entre otros grupos alcanoilo inferior. Por otro lado, esta patente sólo describe compuestos con grupos amino no sustituidos. Los siguientes ácidos y ésteres específicos, así como las sales de los mismos, aunque se incluyen de manera genérica dentro de la fórmula general del documento US 4.988.699, deben considerarse novedosos y son un objeto adicional de la invención:

- ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico;
- ácido 2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico;
- éster metílico del ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico;
- 15 • éster etílico del ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico;
- éster propílico del ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico;
- éster metílico del ácido 2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico;
- éster etílico del ácido 2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico; y
- éster propílico del ácido 2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico.

20 El documento WO 2004/083218 da a conocer derivados de guanidina que son activos como antagonistas del receptor de neuropéptido FF, entre ellos el bromhidrato del éster etílico del ácido 2-guanidino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico (ejemplo C-42).

Un compuesto de fórmula (II), y las sales del mismo, pueden obtenerse convirtiendo el grupo amino de un compuesto de fórmula (III)

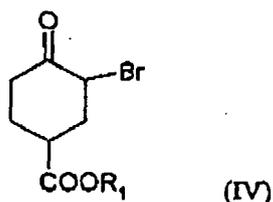


25 en la que R₁ y el asterisco * tienen los significados notificados anteriormente,

en un grupo amino protegido R tal como se definió anteriormente, y la resolución opcional de la mezcla de enantiómeros (R,S) de un compuesto de fórmula (II) resultante en los enantiómeros (R) o (S) individuales del mismo, y/o salificación del mismo.

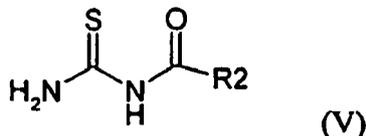
30 La conversión del grupo amino de un compuesto de fórmula (II) en un grupo amino protegido R, concretamente un grupo acilamino, carbamoilo, arilmetilamino, ftalimido o sililamino, así como la salificación, pueden llevarse a cabo según métodos conocidos. La protección como un grupo acilamino o carbamoilo se lleva a cabo preferiblemente mediante reacción con el anhídrido correspondiente, en particular anhídrido acético, o cloruro de acilo o cloruro de alcóxicarbonilo, en particular cloruro de acetilo o cloruro de metoxi o etoxi-carbonilo, en un disolvente seleccionado por ejemplo de acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano o tolueno; en presencia de un agente básico, preferiblemente trietilamina, diisopropilamina o piridina. La reacción se lleva a cabo desde aproximadamente -15°C hasta el reflujo del disolvente, preferiblemente entre aproximadamente 0°C y 50°C, en particular a temperatura ambiente. La resolución de una mezcla de enantiómeros (R,S) de un compuesto de fórmula (II) para proporcionar el enantiómero (S) individual puede obtenerse, por ejemplo, mediante reacción con un ácido orgánico, según los procedimientos notificados anteriormente para la resolución de una mezcla de enantiómeros (R,S) de un compuesto de fórmula (I). Un compuesto de fórmula (III) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV),

40



5 en la que R₁ es tal como se definió anteriormente, con tiourea. La reacción de ciclización se lleva a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol C₁-C₄, acetona, tetrahidrofurano, dioxano o mezclas de los mismos, a una temperatura que oscila desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, durante un tiempo que oscila entre 1 hora y 8 horas, en particular entre 2 horas y 5 horas. En primer lugar se forma la sal de bromhidrato de un compuesto de fórmula (III) y después se convierte en la forma de base libre suspendiéndola por ejemplo en agua, alcoholes C₁-C₆ o acetona, preferiblemente metanol o etanol; a una temperatura que oscila desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente; y añadiendo desde 1 hasta 1,5 equivalentes, preferiblemente desde 1 hasta 1,1 equivalentes, de una base inorgánica, preferiblemente bicarbonato de sodio o potasio. Tras la filtración, se separa un compuesto de fórmula (III) como base libre.

10 En particular, un compuesto de fórmula (II), tal como se definió anteriormente, en la que el grupo amino protegido R está en forma de un grupo acilamino o carbamoilo, puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV), tal como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (V)



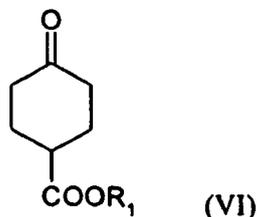
15 en la que R₂ es respectivamente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o alcoxilo, opcionalmente sustituido con fenilo.

20 R₂ es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido con fenilo, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, bencilo o feniletilo, en particular metilo. Alternativamente, es preferiblemente un grupo alcoxilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido con fenilo, por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo o benciloxilo, en particular metoxilo.

En primer lugar se obtiene la sal de bromhidrato de un compuesto de fórmula (II), que después se convierte en la forma de base libre.

25 La reacción entre un compuesto de fórmula (IV) y un compuesto de fórmula (V) puede llevarse a cabo según el procedimiento notificado anteriormente mediante reacción entre un compuesto de fórmula (IV) y tiourea. La sal de bromhidrato de un compuesto de fórmula (II) puede convertirse en la forma de base libre según el procedimiento notificado anteriormente para la transformación de una sal de bromhidrato de un compuesto de fórmula (III) en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (IV) y (V) pueden prepararse con métodos conocidos. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse mediante monobromación de la cetona correspondiente de fórmula (VI)

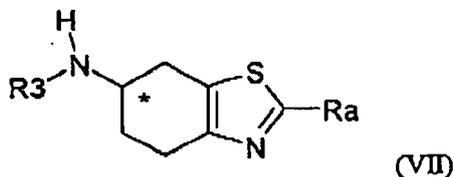


30 en la que R₁ es tal como se definió anteriormente, con 0,8-1,5 equivalentes, preferiblemente 1 equivalente, de bromo en un disolvente seleccionado por ejemplo de diclorometano, tolueno, ácido acético o un alcohol C₁-C₄, en presencia de ácido bromhídrico en cantidades que oscilan aproximadamente desde 0 hasta 0,2 equivalentes. La reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila desde aproximadamente -15°C hasta 40°C, preferiblemente desde 0°C hasta 15°C, durante un tiempo que oscila entre 1 hora y 6 horas, preferiblemente entre 2 horas y 5 horas. Un compuesto de fórmula (VI) está comercialmente disponible.

35 Un compuesto de fórmula (I) como enantiómero (S) individual, es particularmente útil en la preparación de pramipexol. Dicho compuesto se somete a transposición, obteniendo así productos intermedios útiles en la preparación de pramipexol, según la ruta sintética dada a conocer en el documento US 4.843.086.

Por tanto, un objeto adicional de la invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) como enantiómero (S) individual en un procedimiento para la preparación de pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

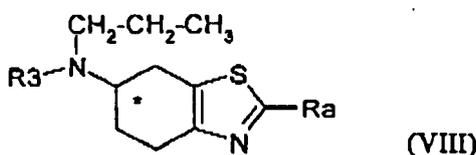
En particular, en un procedimiento que comprende la alquilación de un compuesto de fórmula (VII), como enantiómero (S) individual,



5

en la que Ra es un grupo amino libre o protegido, R₃ es hidrógeno o un grupo R₄-O-CO-, en el que R₄ es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y el asterisco * tiene el significado definido anteriormente,

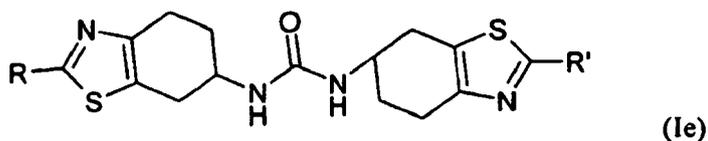
para obtener un compuesto de fórmula (VIII)



10 en la que Ra, R₃ y el asterisco * son tal como se definió anteriormente, y, si es necesario, la eliminación del grupo protector de amino primario y/o del grupo R₄-O-CO- a partir del grupo amino secundario y, si se desea, su conversión en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

15 a) un compuesto de fórmula (VII), en la que Ra es un grupo amino protegido y R₃ es tal como se definió anteriormente, como enantiómero (S) individual, se prepara mediante transposición de un compuesto de fórmula (I), como enantiómero (S) individual, mediante formación del isocianato, y posterior adición de un disolvente nucleófilo o posterior extinción en agua en presencia de un agente ácido; o

b) un compuesto de fórmula (VII), en la que Ra es un grupo amino libre y R₃ es hidrógeno, como enantiómero (S) individual, se prepara mediante transposición de un compuesto de fórmula (I), como enantiómero (S) individual, mediante formación del isocianato, y posterior adición de agua, para obtener un compuesto de fórmula (Ie)



20

en la que R' tiene el mismo significado que R, y posterior hidrólisis.

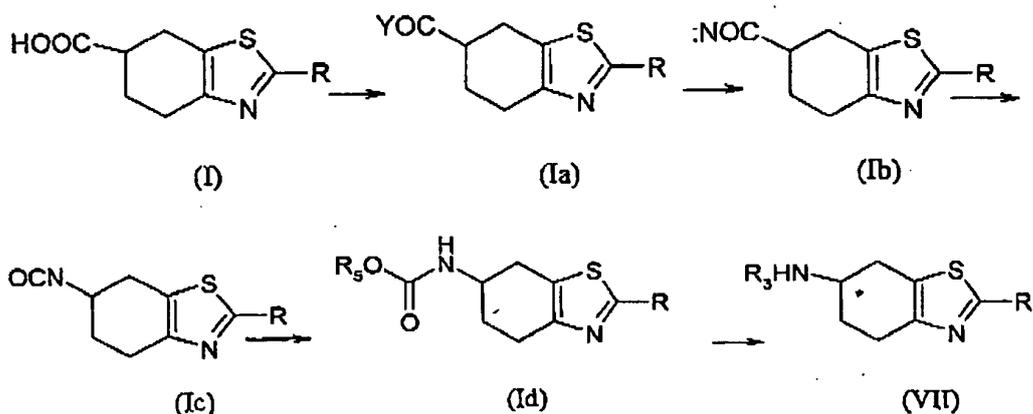
Un agente ácido es por ejemplo un ácido mineral u orgánico, en particular ácido clorhídrico, sulfúrico, fórmico o acético.

Un disolvente nucleófilo puede ser por ejemplo un alcohol C₁-C₄, normalmente metanol, etanol o i-propanol.

25 Según la variante de procedimiento a) notificada anteriormente, la extinción en agua en presencia de un agente ácido o la adición de un disolvente nucleófilo proporciona respectivamente un compuesto de fórmula (VII) tal como se definió anteriormente en la que R₃ es hidrógeno o R₃ es un grupo R₄-O-CO- tal como se definió anteriormente.

La transposición puede realizarse por ejemplo según las reacciones de Schmidt, Lossen, Hofmann o Curtius.

La secuencia de los productos formados durante la reacción de transposición es la siguiente:



en los que Y es NHOCOR_4 , N_3 o NH_2 , en los que R_4 es tal como se definió anteriormente; R_5 es hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado; y R y R_3 son tal como se definió anteriormente.

5 Los compuestos de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) pueden aislarse opcionalmente durante la reacción. Los compuestos de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Ie), como enantiómero (S) individual, son compuestos novedosos y son un objeto adicional de la invención.

Las reacciones de Schmidt, Lossen, Hofmann y Curtius recurren todas a un isocianato de fórmula (Ic) tal como se definió anteriormente.

10 Un compuesto de fórmula (Ic) puede prepararse según la reacción de Schmidt, tratando un compuesto de fórmula (I) con ácido hidrazoico en presencia de ácido sulfúrico, para obtener un compuesto de fórmula (Ia), en la que Y es N_3 y R es tal como se definió anteriormente, que se convierte en el compuesto de fórmula (Ic) correspondiente mediante calentamiento.

15 Alternativamente, un compuesto de fórmula (Ic) puede prepararse según la reacción de Lossen, mediante reacción de un compuesto de fórmula (I) con un agente de halogenación, preferiblemente cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y posterior reacción con una acil-hidroxiilamina, preferiblemente acetil-hidroxiilamina, obteniendo así el ácido hidroxámico acilado respectivo, es decir un compuesto de fórmula (Ia) en la que Y es NHOCOR_4 y R es tal como se definió anteriormente. El tratamiento de este último con un hidróxido alcalino proporciona un compuesto de fórmula (Ic).

20 De nuevo, un compuesto de fórmula (Ic) puede prepararse según la reacción de Hofmann, transformando el ácido carboxílico en amida según métodos conocidos, es decir, en un compuesto de fórmula (Ia) en la que Y es NH_2 y R es tal como se definió anteriormente, tratándolo después con un hipohalogenito alcalino, preferiblemente hipoclorito de sodio.

25 Finalmente, un compuesto de fórmula (Ic) puede prepararse según la reacción de Curtius, mediante reacción de un compuesto de fórmula (I) con un agente de halogenación, preferiblemente cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y posterior tratamiento con azida de sodio para obtener la acil-azida de fórmula (Ia) respectiva en la que Y es N_3 y R es tal como se definió anteriormente; o directamente con difenilfosforilazida, en presencia de una base orgánica, en particular trietilamina, diisopropililamina o piridina. La acil-azida de fórmula (Ia) se convierte en el compuesto de fórmula (Ic) correspondiente mediante calentamiento.

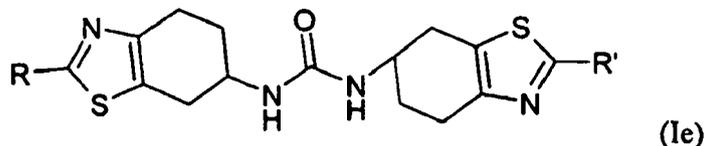
Las reacciones de transposición notificadas anteriormente se llevan a cabo según métodos conocidos, por ejemplo a una temperatura que oscila aproximadamente desde aproximadamente 10°C hasta la temperatura de reflujo, durante un tiempo que oscila entre 2 horas y 15 horas, preferiblemente entre 5 horas y 10 horas.

30 Más particularmente, un compuesto de fórmula (Ia), en la que Y es N_3 , se vierte en agua en presencia de un agente ácido, convirtiéndolo así en un compuesto de fórmula (Id) tal como se definió anteriormente. Un agente ácido es por ejemplo un ácido mineral u orgánico, en particular ácido clorhídrico, sulfúrico, fórmico o acético, en cantidades que oscilan desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5 moles, preferiblemente desde aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 3,5 moles. La reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila desde la temperatura ambiente hasta el reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 80°C . Cuando el disolvente nucleófilo es por ejemplo agua, en el compuesto de fórmula (Id) resultante R_5 es hidrógeno. Alternativamente, cuando el disolvente nucleófilo es por ejemplo un alcohol C_1 - C_4 , en particular metanol, etanol o i-propanol, en el compuesto de fórmula (Id) resultante R_5 es alquilo.

40 Según un aspecto preferido, la reacción de transposición para formar la acil-azida de fórmula (Ia) en la que Y es N_3 se lleva a cabo según Curtius en un disolvente nucleófilo, tal como se definió anteriormente. La reacción avanza hasta la formación de un compuesto de fórmula (Id) en la que R_5 es un grupo alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado, sin necesidad de aislar ningún producto intermedio.

Un compuesto de fórmula (Id) en la que R_5 es hidrógeno se transforma espontáneamente en un compuesto de fórmula (VII), en la que R_a es un grupo amino protegido, R es tal como se definió anteriormente y R_3 es hidrógeno. Un compuesto de fórmula (Id) en la que R_5 es alquilo es un compuesto de fórmula (VII) en la que R_3 es un grupo $R_4-O-CO-$, tal como se definió anteriormente y R_a es un grupo amino protegido.

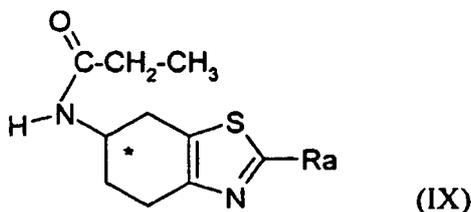
5 Alternativamente, cuando se vierte un compuesto de fórmula (Ia), en la que Y es N_3 , en agua, o viceversa, se obtiene un compuesto de fórmula (Ie)



10 en la que R y R' son tal como se definió anteriormente, que se hidroliza para dar un compuesto de fórmula (VII) en la que R_a es un grupo amino libre, R_3 es hidrógeno y el asterisco * tiene el significado definido anteriormente. La hidrólisis es normalmente una hidrólisis ácida, por ejemplo mediante tratamiento con ácido clorhídrico según métodos conocidos.

La alquilación de un compuesto de fórmula (VII) y, dado el caso, la eliminación del grupo protector de grupo amino primario y, si está presente, del grupo $R_4-O-CO-$ a partir del grupo amino secundario presente en un compuesto de fórmula (VIII), puede llevarse a cabo según el documento US 4.886.812.

15 Ahora se ha encontrado un procedimiento particularmente ventajoso para la conversión de un compuesto de fórmula (VII) en un compuesto de fórmula (VIII) en la que R_3 es hidrógeno y R_a es tal como se definió anteriormente. Debe destacarse que un compuesto de fórmula (VIII) en la que R_3 es hidrógeno y R_a es $-NH_2$ es pramipexol. Por tanto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la acilación de un compuesto de fórmula (VII), en la que R_3 es hidrógeno y R_a es tal como se definió anteriormente, o bien como una mezcla de enantiómeros (R,S) o bien como enantiómero (S) individual, mediante
20 reacción con anhídrido propiónico y posterior reducción del compuesto de fórmula (IX) así obtenido,



25 en la que R_a es tal como se definió anteriormente, mediante tratamiento con borohidruro de metal alcalino y yodo molecular para obtener un compuesto de fórmula (VIII) en la que R_3 es hidrógeno y R_a es tal como se definió anteriormente; seguido, si es necesario, por desprotección del grupo amino primario y/o mediante resolución de la mezcla de los enantiómeros (R,S) en el enantiómero (S) individual y, si se desea, mediante conversión de pramipexol en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La acilación se lleva a cabo preferiblemente en un compuesto de fórmula (VII), como enantiómero (S) individual, en particular que tiene la pureza enantiomérica según puede obtenerse según la presente invención. La acilación de un compuesto de fórmula (VII) con anhídrido propiónico puede llevarse a cabo según métodos conocidos.

30 Un borohidruro de metal alcalino es por ejemplo $NaBH_4$ o KBH_4 , preferiblemente $NaBH_4$. La cantidad de borohidruro de metal alcalino usado en la reducción, por ejemplo $NaBH_4$, es de aproximadamente 1-5 moles por mol de compuesto de fórmula (IX), preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta 4 moles, mientras que la cantidad molar de yodo es de aproximadamente 0,5-3 moles por mol de compuesto de fórmula (IX), preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta 2. La reducción de un compuesto de fórmula (IX) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano, dioxano o dietil éter, en particular tetrahidrofurano. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila desde aproximadamente $0^\circ C$ hasta la temperatura de reflujo, preferiblemente a
35 aproximadamente $20-40^\circ C$.

Una sal farmacéuticamente aceptable de pramipexol es por ejemplo una sal de adición con un ácido orgánico o mineral, tal como se notifica en el documento US 4.886.812, preferiblemente el diclorhidrato, y puede obtenerse con procedimientos conocidos.
40

El procedimiento de la invención para la preparación de pramipexol es particularmente ventajoso para la producción a escala industrial. De hecho, la resolución de los enantiómeros tiene lugar durante las primeras etapas de síntesis y además el enantiómero descartado puede recuperarse mediante racemización y reciclarse. Esto alcanza una reducción en los subproductos de los productos finales más caros y unos rendimientos superiores.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1 – Bromhidrato de éster etílico del ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico [(III), R₁ = etilo]

5 Se cargó un reactor de 3 litros equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador con 1500 ml de etanol y 200 g de éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico. Tras enfriar hasta 0°C, se añadieron 188 g de bromo en el mismo en aproximadamente 1 hora. Se aumentó la temperatura hasta 10°C, después hasta la temperatura ambiente tras la decoloración. Tras 1 hora, se añadieron 89,32 g de tiourea en porciones para obtener una suspensión, que se sometió a reflujo para obtener una disolución gradual del sólido. Tras 4 horas se concentró la disolución hasta un pequeño volumen para obtener una masa sólida, que se suspendió en 800 ml de acetona y se sometió a reflujo para obtener una disolución. Entonces se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente para precipitar un sólido, después hasta 0°C y tras 4 horas se filtró el sólido, se lavó dos veces con 100 ml de acetona fría y se secó para obtener 170 g del producto del título.

¹H-RMN en DMSO: 1,20 ppm (t, 3H); 1,79 ppm (m, 1H); 2,05 ppm (m, 1H); 2,43 ppm (t, 2H); 2,70 ppm (m, 3H); 4,08 ppm (q, 2H); 6,63 ppm (s, 2H).

15 **Ejemplo 2 – Éster etílico del ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico [(III), R₁ = etilo]**

Se cargó un reactor de 2 litros equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador con 600 ml de agua, 110 g de bromhidrato de éster etílico del ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico [(III), R₁ = etilo] y 120 ml de metanol. Se sometió la mezcla a reflujo y se filtró en caliente sobre un lecho de Celite. A la disolución resultante se le añadió una disolución de 32 g de bicarbonato de sodio en 300 ml de agua (pH final = 7-8). Tras 2 horas a temperatura ambiente, se filtró el sólido blanco precipitado, se lavó con 100 ml de agua y se secó para obtener 72 g del producto del título.

¹H-RMN en DMSO: 1,20 ppm (t, 3H); 1,79 ppm (m, 1H); 2,05 ppm (m, 1H); 2,43 ppm (t, 2H); 2,70 ppm (m, 3H); 4,08 ppm (q, 2H); 6,63 ppm (s, 2H).

25 **Ejemplo 3 – Éster etílico del ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico [(II), R₁ = etilo, R = -NH-CO-CH₃]**

Se cargó un reactor de 500 ml equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador con 280 ml de acetonitrilo, 71 g de éster etílico del ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico [(III), R₁ = etilo] y 38,75 g de anhídrido acético. Se añadieron gota a gota 38,03 g de trietilamina a la suspensión resultante en aproximadamente 10 minutos. Se sometió la suspensión a reflujo, obteniendo una disolución completa a una temperatura que oscilaba desde 70 hasta 75°C. Tras aproximadamente 2 horas y 30 minutos se concentró la disolución hasta sequedad, y se cristalizó el residuo en 450 ml de isopropanol para obtener 74,5 g de éster etílico del ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico.

¹H-RMN en DMSO: 1,19 ppm (t, 3H); 1,80 ppm (m, 1H); 2,09 ppm (s, 3H); 2,11 ppm (m, 1H); 2,61 ppm (t, 2H); 2,82 ppm (m, 3H), 4,08 ppm (q, 2H).

35 Según el mismo procedimiento, se obtienen los siguientes compuestos:

- éster metílico del ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico;
- éster propílico del ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico;
- éster metílico del ácido 2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico;
- éster etílico del ácido 2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico; y
- 40 • éster propílico del ácido 2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico.

Ejemplo 4 – Bromhidrato de éster etílico del ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico [(II), R₁ = etilo, R = -NH-CO-CH₃]

Se cargó un reactor de 500 ml equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador con 200 ml de cloruro de metileno, 20 g de éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico, 2 g de ácido bromhídrico al 48%. Se enfrió la disolución transparente resultante hasta 0°C y se le añadieron gota a gota 18,88 g de bromo en aproximadamente 2 horas. Dos horas tras completar la adición, se añadieron 100 ml de agua y se separaron las fases, descartando la acuosa. Se añadieron 80 ml de agua y se neutralizó la mezcla hasta pH = 7-8 con bicarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica y se concentró hasta un tercio del volumen original, después se le añadieron 150 ml de etanol y 13,95 g de acetil-tiourea para obtener una suspensión. Tras el reflujo, el sólido se disolvió gradualmente para obtener una disolución transparente. Tras 3 horas se concentró la disolución hasta un volumen pequeño para obtener una masa sólida, que se cristalizó en 200 ml de i-propanol para obtener 15,9 g de sólido.

¹H-RMN en DMSO: 1,2 ppm (t, 3H); 1,81 ppm (m, 1H); 2,09 ppm (m, 1H); 2,11 ppm (s, 3H); 2,60 ppm (t, 2H); 2,81 ppm (m, 3H); 4,08 ppm (q, 2H).

Según el mismo procedimiento, se obtienen los siguientes compuestos, como bromhidrato:

- éster metílico del ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico; y
- 5 • éster propílico del ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico;
- éster metílico del ácido 2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico;
- éster etílico del ácido 2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico; y
- éster propílico del ácido 2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico.

Ejemplo 5 – Ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico [(I), R = -NH-CO-CH₃]

- 10 Se cargó un reactor de 500 ml equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador con 200 ml de agua, 30 g de éster etílico del ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico [(II), R₁ = etilo, R = -NHCO-CH₃] y 52,2 g de hidróxido de sodio al 30%, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C; durante la adición el sólido se solubilizó gradualmente hasta una disolución completa. Tras 2 horas, se añadió gota a gota ácido acético glacial hasta un pH = 4,5-5,5; tras aproximadamente 1 hora se filtró el sólido blanco precipitado, se lavó con 70 ml de agua y se secó para obtener 24,8 g de ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico.

¹H-RMN en DMSO: 1,75 ppm (m, 1H); 2,09 ppm (s, 3H); 2,11 ppm (m, 1H); 2,58 ppm (m, 3H); 2,78 ppm (m, 2H).

¹³C-RMN en DMSO: 22,48 ppm; 24,72 ppm; 25,04 ppm; 25,5 ppm; 39,37 ppm; 119,77 ppm; 143,4 ppm; 155,27 ppm; 167,99 ppm; 175,69 ppm.

Según el mismo procedimiento, se obtiene el ácido 2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico.

- 20 **Ejemplo 6 – Diclorhidrato de N-(6-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida, [(VII), R_a = -NH-CO-CH₃, R₃ = -H]**

- 25 Se cargó un reactor de 500 ml equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador con 10 g de ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico [(I), R = -NH-CO-CH₃] suspendido en 146 ml de N,N-dimetilformamida, y se añadieron 4,63 g de trietilamina. Después de eso, se añadió gota a gota una disolución que consistía en 12,57 g de difenilfosforil-azida (DPPA) disuelta en 10 ml de N,N-dimetilformamida en la misma en 2 horas. La mezcla de reacción se solubilizó gradualmente durante la adición hasta la disolución completa. Tras 5 horas se añadió la disolución de reacción en 1,3 litros de una disolución acuosa que contenía 14 ml de ácido clorhídrico al 37%, a 60°C. Se dejó enfriar la mezcla, después se extrajo dos veces con 200 ml de cloruro de metileno, descartando la fase orgánica. Se concentró la fase acuosa hasta dar un residuo, que se cristalizó en i-propanol-agua para obtener 4,5 g de un sólido blanco.

¹H-RMN en DMSO: 1,91 ppm (m, 1H); 2,17 ppm (s, 3H); 2,19 ppm (m, 1H); 2,73 ppm (m, 3H); 3,07 ppm (dd, 1H); 3,49 ppm (s, ancho, 1H); 8,39 ppm (s, ancho, 2H).

¹³C-RMN en DMSO: 22,50 ppm; 23,64 ppm; 26,49 ppm; 26,66 ppm; 46,56 ppm; 117,39 ppm; 142,89 ppm; 156,06 ppm; 168,28 ppm.

- 35 Según el mismo procedimiento, partiendo de ácido (S) 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico, se obtiene diclorhidrato de (S) N-(6-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida.

Ejemplo 7 – Clorhidrato de éster metílico del ácido (2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-carbámico [(VII), R_a = -NH-CO-CH₃, R₃ = -CO-O-CH₃]

- 40 Se carga un reactor de 500 ml equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador con 5 g de ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico [(I), R = -NH-CO-CH₃] suspendido en 80 ml de N,N-dimetilformamida; después se añaden 2,32 g de trietilamina. Se añade una disolución que consiste en 6,3 g de difenilfosforil-azida (DPPA) disuelta en 7 ml de N,N-dimetilformamida en la misma en 2 horas. La mezcla de reacción solubiliza gradualmente durante la adición hasta disolución completa. Tras 6 horas se añade la disolución de reacción en 1 litro de una disolución de metanol que contiene 8 ml de ácido clorhídrico al 37% a 60°C. Se deja enfriar la mezcla, después se extrae dos veces con 100 ml de cloruro de metileno, descartando la fase orgánica. Se concentra la fase acuosa hasta un residuo que se cristaliza en i-propanol-agua para obtener 3,6 g de un sólido blanco.

Según el mismo procedimiento, partiendo de ácido (S) 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico, se obtiene clorhidrato de éster metílico del ácido (S) (2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-carbámico.

Ejemplo 8 - Resolución de ácido (S) 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-carboxílico [(I), R = -NH-CO-CH₃]

Se carga un reactor de 1 litro equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador con 50 g de ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-carboxílico [(I), R = -NH-CO-CH₃] suspendido en 250 ml de metanol y 50 ml de agua. Se calienta la mezcla hasta la disolución, se le añaden 37,3 g de (S)-(-)- α -metilbencilamina y después se enfría hasta 25°C. Se separa el producto precipitado por filtración, se lava con metanol y se seca para obtener 42,8 g de un sólido. Se suspende en 250 ml de metanol y 50 ml de agua, se calienta hasta disolución durante 1 hora y se enfría hasta temperatura ambiente. Se filtra el sólido suspendido, se lava con metanol y se seca para obtener 32,3 g de ácido (S)-2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-carboxílico, que tiene una pureza enantiomérica > 99,5%.

Según el mismo procedimiento, se obtiene ácido (S)-2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-carboxílico con pureza enantiomérica > 99,5%.

Ejemplo 9 - N-{6-[3-(2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-ureido]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il}-acetamida, [(Ie), R = -NH-CO-CH₃]

Se cargó un reactor de 500 ml equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador con 10 g de ácido 2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-carboxílico [(I), R = -NH-CO-CH₃] suspendido en 146 ml de N,N-dimetilformamida y se añadieron 4,65 g de trietilamina. Se añadió una disolución que consistía en 12,52 g de difenilfosforil-azida (DPPA) disuelta en 10 ml de N,N-dimetilformamida en la misma en 2 horas. La mezcla de reacción se solubilizó gradualmente durante la adición hasta disolución completa. Tras 5 horas, se añadió la mezcla de reacción en 1,3 litros de una disolución acuosa a 60°C. Se dejó enfriar la mezcla, se filtró el sólido separado, lavando dos veces con 50 ml de agua para obtener 5,9 g de un sólido blanco.

¹H-RMN en DMSO: 1,72 ppm (m, 1H); 1,86 ppm (m, 1H); 2,07 ppm (s, 3H); 2,4 ppm (dd, 1H); 2,59 ppm (m, 2H); 2,8 ppm (dd, 1H); 3,93 ppm (m, 1H), 5,96 ppm (d, 1H), 11,84 ppm (s, 1H).

¹³C-RMN en DMSO: 22,30 ppm; 23,74 ppm; 26,55 ppm; 26,59 ppm; 44,36 ppm; 118,42 ppm; 144,02 ppm; 156,13 ppm; 157,98 ppm, 169,18 ppm.

Ejemplo 10 - Diclorhidrato de N-(6-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il)-amina, [(VII), Ra = -NH₂, R₃ = -H].

Se carga un reactor de 1 litro equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador con 70 g de N-{6-[3-(2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-ureido]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il}-acetamida, [(Ie), R = -NH-CO-CH₃] suspendida en 500 ml de agua, y se añaden 151 g de ácido clorhídrico al 37%. Se somete la mezcla a reflujo durante 40 horas, después se deja enfriar. Se concentra la fase acuosa hasta un residuo que se cristaliza en i-propanol-agua para obtener 53 g de un sólido blanco.

Según el mismo procedimiento, partiendo de (S)-N-{6-[3-(2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-ureido]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il}-acetamida, [(Ie), R = -NH-CO-CH₃] con una pureza enantiomérica del 96%, se obtiene diclorhidrato de (S)-N-(6-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il)-amina, [(VII), Ra = -NH₂, R₃ = -H] con una pureza enantiomérica > 97%.

¹H-RMN en DMSO: 1,91 ppm (m, 1H); 2,17 ppm (s, 3H); 2,19 ppm (m, 1H); 2,73 ppm (m, 3H); 3,07 ppm (dd, 1H); 3,49 ppm (s, ancho, 1H); 8,39 ppm (s, ancho, 2H),

¹³C-RMN en DMSO: 22,50 ppm; 23,64 ppm; 26,49 ppm; 26,66 ppm; 46,56 ppm; 117,39 ppm; 142,89 ppm; 156,06 ppm; 168,28 ppm.

Ejemplo 11 - (S) N-(6-Propionilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il)-amina; [(IX) Ra = H]

Se carga un reactor de 1 litro equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador bajo nitrógeno con 43,7 g de (S) N-(6-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il)-amina y 220 ml de metil etil cetona (MEK). Se calienta a 28-32°C y se añaden aproximadamente 33,6 g de anhídrido propiónico en el mismo en 2 horas manteniendo la temperatura a aproximadamente 28-32°C. Se enfría la disolución hasta aproximadamente 0-5°C y se añaden 109 g de NaOH acuoso al 10%. Se separa la fase acuosa; se diluye la fase orgánica con 60 ml de tolueno y se concentra a vacío a aproximadamente 40-45°C. En estas condiciones, el producto comienza a cristalizar. Se enfría la suspensión hasta 0-5°C y se deja con agitación durante una hora. Se filtra el precipitado con succión y se lava con 10 ml de tolueno.

Se obtienen 54,2 g de (S) N-(6-propionilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il)-amina.

Ejemplo 12 - Producto intermedio (VIII) Ra = H; base libre de pramipexol

Se carga un reactor de 2 litros bajo nitrógeno con 53,3 g de, 33,0 g de (S) N-(6-propionilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il)-amina, borohidruro de sodio al 95% y 260 ml de tetrahydrofurano (THF). Se añade una disolución de 98,7 g de yodo en 160 ml de THF en el mismo en aproximadamente 3 horas, manteniendo la temperatura a aproximadamente 20-25°C. Se mantiene la mezcla de reacción con agitación durante 2 horas adicionales a aproximadamente 20-25°C. Se vierte la mezcla de reacción en una disolución de 60,0 g de HCl al 37% en 260 ml de

5 agua. Se calienta la mezcla hasta 50-55°C y se deja con agitación durante una hora. Se comprueba la escisión completa de los complejos de boro mediante HPLC. Se añaden a la mezcla 250 g de NaOH acuoso al 50%, manteniendo la temperatura a aproximadamente 20-25°C. Después de eso, se añaden 315 ml de tolueno y se calienta la mezcla hasta aproximadamente 30-35°C. Se interrumpe la agitación y se separan las dos fases. Se lava la fase orgánica, se concentra hasta un residuo y se disuelve en 420 ml de acetato de etilo.

Se concentra la disolución a vacío a una temperatura inferior a 50°C hasta un volumen de aproximadamente 150 ml. Se somete la suspensión resultante a reflujo, después se enfría hasta aproximadamente 10-15°C, se agita durante 1-2 horas adicionales, después se filtra con succión y se lava el precipitado dos veces con 30 ml de acetato de etilo. Se seca el producto a vacío a 40°C. Se obtienen 32 g de (S)-2-amino-6-propilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol.

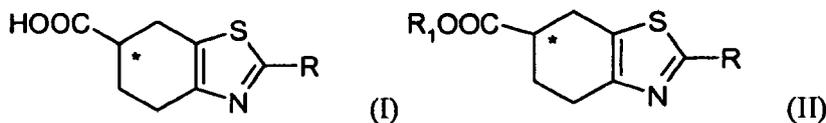
10 **Ejemplo 13 - (S)-(2-Acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-carbamato de isopropilo [(VII), Ra = -NH-CO-CH₃, R₃= -CO-O-C₃H₇]**

15 Se carga un reactor de 2000 ml equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador con 100 g de ácido (S)-2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico [(I), R = -NH-CO-CH₃] con una pureza enantiomérica del 97%, suspendido en 700 ml de isopropanol; se añaden 84,16 g de trietilamina. Se somete la mezcla a reflujo (aproximadamente 80°C) y se añade una disolución que consiste en 120,42 g de difenilfosforil-azida (DPPA) en la misma en 2 horas. Tras 2 horas, se enfría la mezcla de reacción hasta 20-30°C y se le añaden 500 ml de agua y 1,6 g de hidróxido de sodio. Se separa isopropanol mediante destilación a vacío, después se añaden 400 ml de acetato de etilo. Se somete la mezcla a reflujo durante 15 minutos, después se filtra la suspensión en caliente a través de Celite. Se enfría la disolución hasta 20-30°C y se le añaden 1800 ml de agua. Se separan las fases y se concentra la fase orgánica hasta sequedad. Se lleva el residuo a 200 ml de acetonitrilo. Se calienta la suspensión a 50°C durante 1 hora, después se enfría hasta 20°C y se filtra para obtener 75 g de (S)-(2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-carbamato de isopropilo, con una pureza enantiomérica del 97%.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), como enantiómero (S) individual, o una sal del mismo,



5 en las que R es un grupo amino protegido en forma de un grupo acilamino, carbamoilo, arilmetilamino, ftalimido o sililamino; R₁ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con fenilo; y el asterisco * indica el átomo de carbono estereogénico.

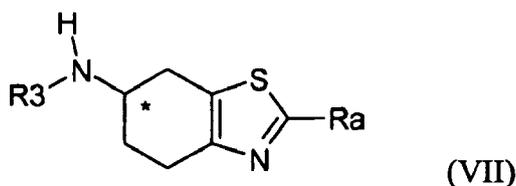
2. Compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, según la reivindicación 1, que es:

ácido (S)-2-acetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico; o

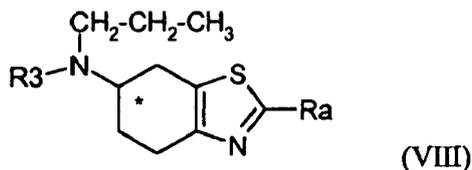
ácido (S)-2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-carboxílico.

10 3. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, con una pureza enantiomérica de al menos el 96%.

4. Uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, según la reivindicación 1, para la preparación de pramipexol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un procedimiento que comprende la alquilación de un compuesto de fórmula (VII) como enantiómero (S) individual



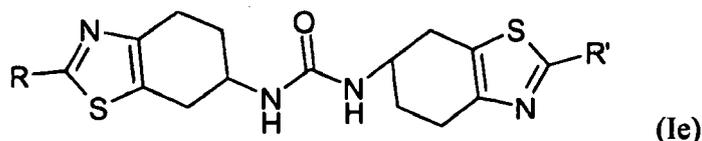
15 en la que Ra es un grupo amino protegido o libre, R₃ es hidrógeno o un grupo R₄-O-CO-, en el que R₄ es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y el asterisco * tiene el mismo significado que en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula (VIII)



20 en la que Ra, R₃ y el asterisco * son tal como se definió anteriormente, y, si es necesario, la eliminación del grupo protector de amino primario y/o del grupo R₄-O-CO- a partir del grupo amino secundario y, si se desea, su conversión a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado por que:

25 a) un compuesto de fórmula (VII), en la que Ra es un grupo amino protegido y R₃ es tal como se definió anteriormente, como enantiómero (S) individual, se prepara mediante transposición de un compuesto de fórmula (I), como enantiómero (S) individual, mediante formación de isocianato, y posterior adición de un disolvente nucleófilo o posterior extinción en agua en presencia de un agente ácido; o

b) un compuesto de fórmula (VII), en la que Ra es un grupo amino libre y R₃ es hidrógeno, como enantiómero (S) individual, se prepara mediante transposición de un compuesto de fórmula (I), como enantiómero (S) individual, mediante formación de isocianato, y posterior adición de agua, para obtener un compuesto de fórmula (Ie)

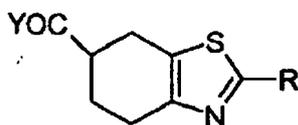


30 en la que R' tiene el mismo significado que R definido en la reivindicación 1, y posterior hidrólisis.

5. Uso según la reivindicación 4, variante a), en el que la extinción en agua en presencia de un agente ácido proporciona un compuesto de fórmula (VII), según se define en la reivindicación 4, en la que R₃ es hidrógeno.

6. Uso según la reivindicación 4, variante a), en el que el disolvente nucleófilo es un alcohol C₁-C₄, para obtener un compuesto de fórmula (VII), según se define en la reivindicación 4, en la que R₃ es un grupo R₄-O-CO-, en el que R₄ es según se define en la reivindicación 4.

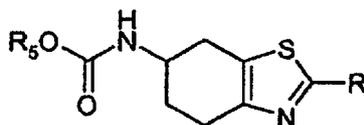
5 7. Uso según la reivindicación 4, variante a), en el que la reacción de transposición se lleva a cabo según Curtius en un disolvente nucleófilo, mediante formación de un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

en la que Y es N₃

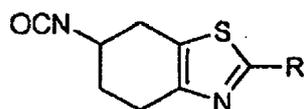
y de un compuesto de fórmula (Id)



(Id)

10 en la que R₅ es un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, sin recuperación de los productos intermedios.

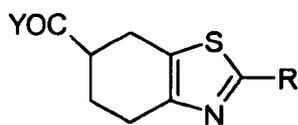
8. Uso según la reivindicación 4, en el que la transposición tiene lugar mediante formación de un isocianato de fórmula (Ic)



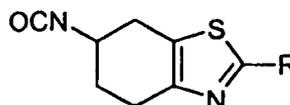
(Ic)

15 en la que R es un amino protegido, y posterior adición de un disolvente nucleófilo o posterior extinción en agua en presencia de un agente ácido.

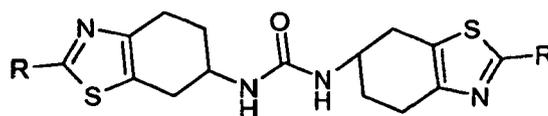
9. Compuesto de fórmula (Ia), (Ic) o (Ie), como enantiómero (S) individual,



(Ia)



(Ic)



(Ie)

20 en las que Y es NHOCOR₄, N₃ o NH₂, en el que R₄ es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y R es un grupo amino protegido en forma de un grupo acilamino, carbamoilo, arilmetilamino, ftalimido o sililamino.