

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 746**

51 Int. Cl.:  
**C07D 233/54** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07822154 .6**  
96 Fecha de presentación: **02.11.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2079706**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.07.2009**

54 Título: **MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE MEDETOMIDINA Y SUS SALES.**

30 Prioridad:  
**06.11.2006 EP 06123548**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.12.2011**

73 Titular/es:  
**GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY  
53, KRUSTPILS STREET  
RIGA 1057, LV**

72 Inventor/es:  
**REINE, Inese y  
ZANDERSONS, Armands**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

**ES 2 369 746 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método para la preparación de medetomidina y sus sales

## 5 Campo de la invención

La presente invención está relacionada con un método mejorado, altamente eficiente para la preparación de clorhidrato de ( $\pm$ )-5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol (denominado de forma común a nivel internacional como "medetomidina") y sus sales, en particular las sales farmacéuticamente aceptables, del mismo.

10

## Antecedentes

El clorhidrato de ( $\pm$ )-5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol con la fórmula (I) que se muestra más adelante es un agonista  $\alpha$ -2-adrenoreceptor sintético con propiedades sedantes y analgésicas.

15

La patente PE 0072615 B (FARMOS GRUPO LTD) 27.12.1985 describe el proceso en múltiples pasos para preparar el clorhidrato de ( $\pm$ )-5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol. El proceso se inicia con bromuro de 2,3-dimetilmagnesio, que se prepara a partir de magnesio y 2,3-dimetilbromobenceno, mientras que en un paso por separado se añade este reactivo de Grignard al 4-imidazolcarboxilato de metilo. El intermediario se hidrogena en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono en ácido clorhídrico.

20

La patente PE 0034474 B (FARMOS-YHTYMA OY) 26.01.1983 describe la preparación de clorhidrato de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol a través del intermediario 4-[(2',3'-dimetilfenil)-etil]-N-acetilimidazol o 4-[(2',3'-dimetilfenil)-etil]-N-benzilimidazol. En los procesos descritos allí, los grupos acetilo y bencilo se utilizan como grupos protectores de los productos intermediarios para aumentar el rendimiento del producto.

25

En otro proceso descrito en esta patente, el N-(trimetilsilil)imidazol se utiliza como un material de partida, que reacciona con tetracloruro de titanio en cloroformo seco. En este caso se utiliza como grupo protector un grupo trimetilsililo. La utilización de un bencilo grupo como grupo protector también se menciona en la patente.

30

La principal desventaja de los métodos descritos en los documentos de los antecedentes de la invención es que la medetomidina se obtiene en pequeñas proporciones.

Un proceso similar al de la presente invención se describe en TURNER, R.M., et al. A facile route to imidazol-4-il anions and their reaction with carbonyl compounds. J. org. chem.. 1991, vol. 56, nº 20, p. 5739-5740, en el que el dimetilsulfamoilo está N-prottegido con tritilo, y los [2-(trimetilsilil)etil]sulfonil 4-yodoimidazoles en solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con una solución etérea de bromuro de etilmagnesio genera los correspondientes aniones de imidazol-4-ilo, que reacciona con benzaldehído para proporcionar carbinoles en un 60-83%, por ejemplo fenil-(1-tritilimidazol-4-il)metanol en un 79%. En el siguiente paso se menciona la eliminación del grupo protector del fenil-(1-tritilimidazol-4-il)metanol, el compuesto se trató con CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H acuoso al 60% a temperatura ambiente durante 1 hora que proporcionó el (1H-imidazol-2-il)-fenilmetanol en un rendimiento del 84%.

35

40

Aunque el proceso descrito anteriormente es similar al primer paso de la presente invención, difiere considerablemente en la duración del proceso en TURNER, R.M., et al. A facile route to imidazol-4-il anions and their reaction with carbonyl compounds. J. org. chem.. 1991, vol. 56, nº 20, p. 5739-5740. Para producir fenil-(1-tritilimidazol-4-il)metanol se invirtió toda la noche mientras que para producir (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanol se tarda 2 horas y el intermediario se obtiene con un mayor rendimiento.

45

Se describe asimismo un proceso similar en ZHANG, X., et al. Medetomidine Analogs as  $\alpha$ 2-Adrenergic Ligands. 2. Design, Synthesis, and Biological Activity of Conformationally Restricted Naphthalene Derivatives of Medetomidine. J. Med. Chem. 1996, vol. 39, nº15, p. 3001-3013, en el que se preparan series de análogos de naftaleno de medetomidina. Como proceso común, se inicia con 1-naftaldehído que se permite reaccionar con el anión N-tritilimidazol-4-ilo para proporcionar 4-[(1-naftil)hidroximetil]-N-(trifenilmetil)-imidazol en un rendimiento del 85%. El 4-[(1-Naftil)hidroximetil]-N-(trifenilmetil)-imidazol se oxidó fácilmente mediante dióxido de magnesio para proporcionar 4-[(1-naftil)carbonil]- N-(trifenilmetil)imidazol en un rendimiento del 96%, que se trató finalmente con bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano seguido de la deshidroxilación simultánea y desprotonación para proporcionar el producto deseado maleato de 4-[1-(1-naftil)etilen]-1H-imidazol. Aunque este proceso es similar al presente proceso difiere con las condiciones del proceso y sustituye los compuestos, en el primer paso cuando el 4-yodo-N-(trifenilmetil)imidazol reacciona con 1-naftilaldehído en presencia de EtMgBr tarda toda la noche en acabar esta reacción mientras que el proceso de la presente invención en lugar de toda la noche para producir un compuesto de estructural similar, el (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanol tarda 2 horas. Como compuesto diana en ZHANG, X., et al. Medetomidine Analogs as  $\alpha$ 2-Adrenergic Ligands. 2. Design, Synthesis, and Biological Activity of Conformationally Restricted Naphthalene Derivatives of Medetomidine. J. Med. Chem. 1996, vol. 39, nº 15, p. 3001-3013 es 4-[1-(1-naftil)etilen]-1H-imidazol maleato, que se obtuvo en muy baja proporción, tan solo un 33% y para producirlo se mantuvo toda la noche a partir del correspondiente compuesto 4-[1-(1-naftil)-1-hidroxietil-N-(trifenilmetil)imidazol, mientras que el compuesto estructural similar 5-[1-(2,3-dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol de la

50

55

60

65

presente invención se produjo a partir de 1-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)etanol en un rendimiento considerablemente superior del 89,2% y tardó 3 horas.

Descripción de la invención

5

Problema técnico

El problema técnico a resolver por la presente invención es preparar ( $\pm$ )-5-[1-(2,3-dimetilfenil) etil]-1H-imidazol y sus sales, especialmente sus sales farmacéuticamente aceptables, en rendimientos más altos que antes. Se tarda menos tiempo en producir Medetomidina o sus intermediarios mediante la presente invención que en ZHANG, X., et al. Medetomidine Analogs as  $\alpha$ 2-Adrenergic Ligands. 2. Design, Synthesis, and Biological Activity of Conformationally Restricted Naphthalene Derivatives of Medetomidine. J. Med. Chem. 1996, vol. 39, nº 15, p. 3001-3013 o TURNER, R.M., et al. A facile route to imidazol-4-yl anions and their reaction with carbonyl compounds. J. org. chem.. 1991, vol. 56, nº 20, p. 5739-5740 que puede ser muy importante en la producción industrial.

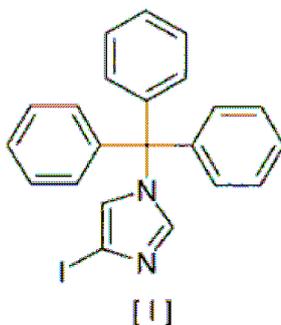
10

15

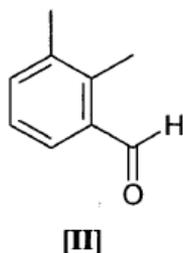
Solución técnica

Sorprendentemente, se ha encontrado que el problema anterior puede resolverse utilizando como material de partida 4-yodo-1- tritil-1H-imidazol o un derivado del mismo (I)

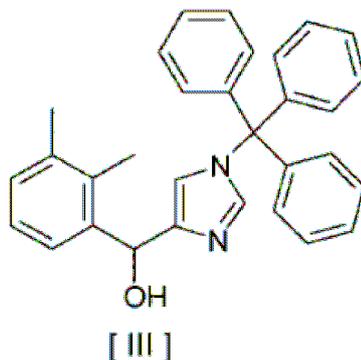
20



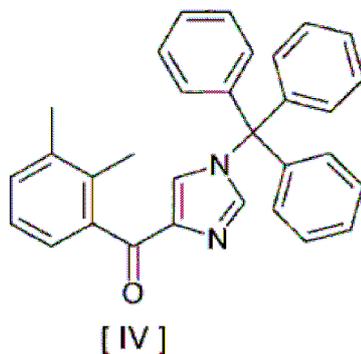
que reacciona con 2,3-dimetilbezaldehído (II)



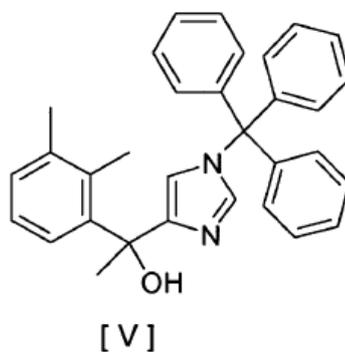
25 para poder preparar (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanol (III):



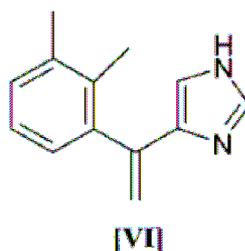
Tras esto (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanol (III) se oxidó con un agente oxidante, preferiblemente óxido de manganeso (IV), para proporcionar (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanona (IV):



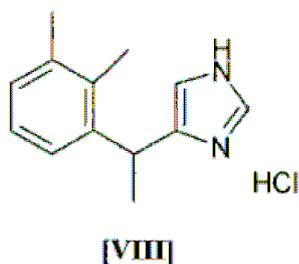
5 En un paso adicional un compuesto de fórmula (V) se formó mediante una reacción de Grignard en que un compuesto con la fórmula (IV) anterior reacciona con un compuesto de fórmula:  $R_3MgHal$  en el que  $R_3$  es alquilo y Hal es halógeno:



10 La eliminación del grupo protector puede realizarse de diferentes maneras, y depende del grupo protector particular. Tras esto el compuesto de fórmula (V) se trató con una solución ácida apropiada, preferiblemente con una solución de ácido clorhídrico y se obtuvo 5-[1-(2,3-dimetilfenil) vinil]-1H-imidazol (VI) (paso d):



15 Finalmente, el compuesto de fórmula (VI) se hidrogenó en presencia de un catalizador adecuado, preferiblemente paladio sobre carbono o níquel de Raney, en una solución ácida apropiada, preferiblemente en medio de ácido clorhídrico (paso e), y tras la cristalización se obtuvo clorhidrato de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol de hidrato (VII) como producto deseado (VIII) (paso f):



Las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos están también dentro del alcance de la invención.

- 5 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden hacerse reaccionar con ambos ácidos orgánicos e inorgánicos. Pueden así formar muchas sales de adición ácidas utilizables, como por ejemplo, cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbato y similares.

Efectos beneficiosos

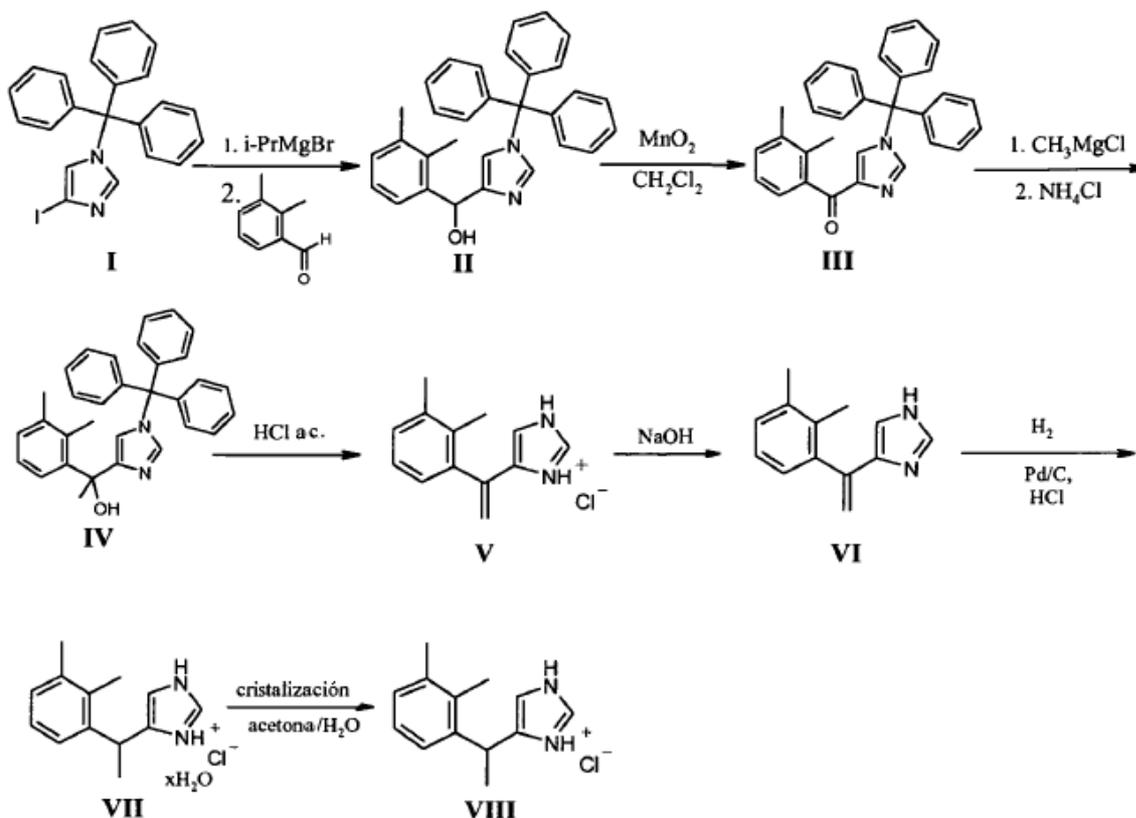
- 10 El método de preparación del clorhidrato de (±)-5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol y otras sales, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables del mismo son beneficiosas en que las nuevas condiciones anteriores de la preparación aumentan el rendimiento del producto.

- 15 Al utilizar 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol o sus derivados como material de partida y al aumentar los pasos de proceso a 6 en lugar de 4 pasos como se describe en la patente US 4544664 puede obtenerse sorprendentemente un rendimiento sustancialmente mayor de clorhidrato de (±)-5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol y sus sales, especialmente sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 Otro efecto beneficioso que puede mencionarse es que al utilizar el grupo tritilo como grupo protector, este grupo puede eliminarse más fácilmente que un grupo bencilo tal como se utiliza en la patente US 4544664. El alcohol de tritilo, que se obtiene en el proceso de síntesis, puede regenerarse en el cloruro de tritilo, reduciéndose así en comparación el alto coste del grupo tritilo.

El proceso completo de la presente invención se ilustra en el siguiente Esquema 1.

25



Mejor forma de llevar a cabo la invención

- 30 La presente invención se entenderá mejor refiriéndose a los siguientes Ejemplos, que se proporcionan como ejemplos de la invención, y no como una limitación.

Ejemplo 1 (paso a)

Preparación de (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)metanol

Una solución de bromuro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (48 mL, 0,046 mol) se añadió a una solución agitada de 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol (19,0 g, 0,046 mol) en diclorometano (180 mL) entre 10 y 15°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 10-15°C, a la que se añadió la solución de 2,3-dimetilbenzaldehído (6,2 mL, 0,046 mol) en diclorometano (10 mL), mientras no excediera los 20 a 25°C. Tras agitar adicionalmente otra hora a temperatura ambiente se añadió a la mezcla de reacción una solución al 10% de cloruro de amonio acuoso (200 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con una solución de cloruro sódico acuoso (150 mL), tras esto la fase orgánica se concentró hasta un volumen de 40 mL.

Se obtuvo un precipitado de (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)metanol tras enfriar el residuo de destilación a 4°C y se separó mediante filtración, entonces se lavó con diclorometano (50 mL).

El intermediario (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)metanol se secó a temperatura ambiente. El rendimiento fue de 17,4 g (84 %) de un polvo blanco o blanquecino, con una temperatura de fusión de 203,0 a 207,0°C.

#### Ejemplo 2 (paso b)

##### Preparación de (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il) metanona

Se añadió 2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)metanol (248 g, 0,558 mol) a diclorometano en agitación (5000 mL) en un reactor de vidrio de 10 litros, ajustado con un condensador a reflujo y un termómetro. Tras esto se añadió óxido de manganeso (IV) (305 g, 3,51 mol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas a 40°C. El precipitado de óxidos de manganeso se separó mediante filtración; la torta húmeda del filtro se lavó con diclorometano (700 mL).

El filtrado claro se vertió en un reactor de vidrio de 10 litros, ajustado con un agitador, un condensador de destilación y un termómetro. La mezcla de reacción se agitó mientras el diclorometano se eliminó por destilación a 40°C. Tras esto se añadió etanol al 96% (1000 mL) q la mezcla de reacción y el diclorometano residual se eliminó mediante destilación entre 50 y 55°C.

La mezcla de reacción se agitó y se enfrió entre -1 y -3°C. El precipitado se separó mediante filtración y se lavó con etanol al 96% frío (0-5°C) (200 mL). El rendimiento fue de 216 g (90,3 %) de (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil- 3H-imidazol-4-il)metanona blanca cristalina, con una temperatura de fusión entre 172,5°C y 174,0°C.

#### Ejemplo 3 (paso c)

##### Preparación de 1-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)etanol

Se añadió (2,3-dimetilfenil)-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)metanona (216 g, 0,488 mol) a tetrahidrofurano en agitación (3000 mL) en un reactor de vidrio de 6 litros ajustado con un agitador mecánico, un termómetro, un embudo de goteo y un tubo para la introducción de argón en la mezcla de reacción.

Se añadió por goteo una solución de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (190 mL, 0,584 mol) a la mezcla de reacción a 0°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C. Tras la adición de una solución de cloruro de metilmagnesio la mezcla de reacción se calentó a 25°C durante 3,5 horas, en dicho momento se añadió a la mezcla de reacción una solución al 10 % de cloruro de amonio acuoso (90 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con una solución de cloruro de sodio saturada (700 mL). La fase orgánica se concentró in vacuo al 20% del volumen original; el residuo se enfrió y se dejó que cristalizara entre 0 y 5°C durante 1 hora.

El precipitado se separó mediante filtración y se lavó con tetrahidrofurano frío (0 a 5°C) (360 mL).

El intermediario obtenido 1-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)etanol se secó a una presión reducida a 40-50°C. El rendimiento fue de 214,2 g (97,5 %) de 1-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-tritil-3H-imidazol- 4-il)etanol, cristalino blanco con una temperatura de fusión entre 226,5°C y 228,5°C.

#### Ejemplo 4 (paso d)

##### Preparación de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol

Se añadió 1-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)etanol (212 g, 0,462 mol) a ácido clorhídrico (2120 mL) en un reactor de vidrio de 6 litros, ajustado con un condensador de reflujo y un termómetro. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (99-101°C) y se mantuvo a 99-101°C durante 2 horas, tras las que se enfrió a 17-23°C. El precipitado de trifenilcarbinol se separó mediante filtración; la torta húmeda del filtro se lavó con agua (700 mL).

## ES 2 369 746 T3

Se añadió agua (2,5 L) al filtrado, y la mezcla se vertió en un reactor de vidrio de 10 litros. La mezcla de reacción agitada se enfrió a 0°C, y se añadió una solución al 10% de hidróxido sódico acuoso (2120 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 20-25°C y se agitó durante 60-90 minutos.

5 La suspensión se filtró; la pasta del producto del filtro se lavó con agua (700 mL).

El intermediario obtenido 5-[1-(2,3-dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol se secó en condiciones ambientales durante 10-12 horas y entre 50 y 60°C bajo presión reducida durante 8-10 horas. El rendimiento fue de 82,2 g (89,2 %) de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol blanco cristalino, con una temperatura de fusión entre 145,7°C y 146,6°C.

10

Ejemplo 5 (paso e)

Preparación de hidrato de clorhidrato de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

15 5-[1-(2,3-dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol (80,0 g, 0,406 mol) y metanol (800 mL) se mezclaron en una cubeta de 2 litros. La mezcla de reacción se vertió en un autoclave de laboratorio agitador. El catalizador de paladio (1,9 g de 5% Pd/C) se pesó y se suspendió inmediatamente en agua (25 mL). La suspensión se vertió en el autoclave. El autoclave se cerró y se gaseó 2 veces con hidrógeno hasta  $0,21 \times 10^6$  Pa. El hidrógeno se suministró al autoclave a  $0,21 \times 10^6$  Pa. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 44-46°C durante 20-25 minutos. Al final de la  
20 hidrogenación, la absorción de hidrógeno finalizó, y la presión en el autoclave se mantuvo constante. El tiempo de hidrogenación típica fue de 1,5 horas. Tras la hidrogenación el autoclave se gaseó con nitrógeno, la mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador. El autoclave y el catalizador se lavaron con metanol (200 mL).

25 El solvente se eliminó mediante destilación a una presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico (4 M, 350 mL) al residuo de destilación entre 38 y 42°C. Una primera mezcla de reacción se agitó sin enfriar durante 30 minutos; entonces la mezcla de reacción se enfrió entre -5 y -10°C durante 2 a 2,5 horas.

30 Los precipitados se separaron mediante filtración. El intermediario obtenido hidrato de clorhidrato de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol se secó a temperatura ambiente durante 15 a 17 horas. El rendimiento fue de 94,8 g (89-98%) de un polvo blanquecino.

Ejemplo 6 (paso f)

Preparación de clorhidrato de ( $\pm$ )-5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol

35

Se mezclaron hidrato de clorhidrato de 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol (89 g), acetona (855 mL) y agua (34 mL) en un recipiente de 2 litros, ajustado con un termómetro y un condensador de reflujo. La mezcla de reacción se calentó entre 56-58°C durante 15 minutos, tras dicho tiempo se filtró. El filtrado se enfrió primero a 20-30°C durante 1 a 1,5 horas, y después se dejó enfriar entre 0 y -10) °C durante 2,5 a 3,5 horas.

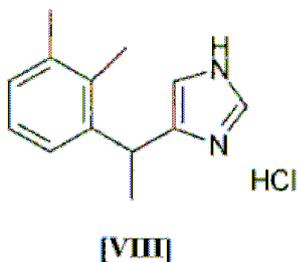
40

Los precipitados se separaron mediante filtración y la pasta del producto del filtro se lavó con acetona fría (0-5°C) (80-100 mL). El clorhidrato de ( $\pm$ )-5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol se secó a una presión reducida durante 2-3 horas. El rendimiento fue de 78,4 g (98,5 %) de un polvo cristalino incoloro, que se funde entre 168°C y 172°C.

45

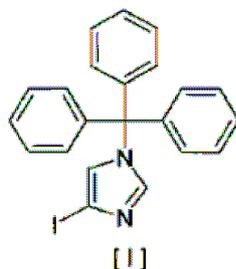
**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para la preparación de clorhidrato de (±)-5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol de fórmula (VIII)

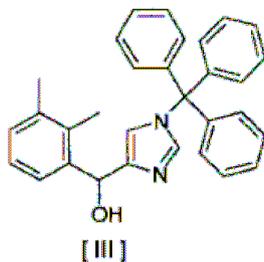


5 que comprende los pasos de:

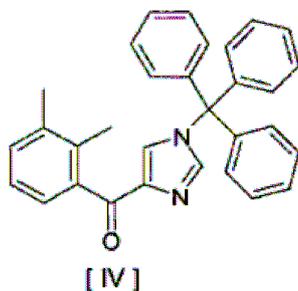
a) hacer reaccionar el 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol de fórmula (I)



10 con 2,3-dimetilbenzaldehído en presencia de bromuro de isopropilmagnesio en diclorometano para obtener un compuesto de fórmula (III)

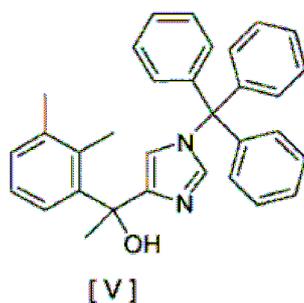


15 b) oxidación del compuesto de fórmula (III) con óxido de manganeso (IV) para obtener un compuesto de fórmula (IV)

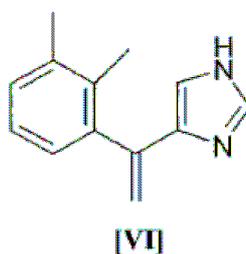


c) reacción del compuesto de fórmula (IV) con cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano, para obtener un compuesto de fórmula (V)

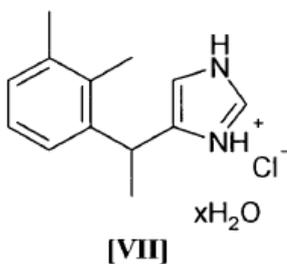
20



d) eliminar el grupo tritilo del compuesto de fórmula (V) en ácido clorhídrico para obtener el compuesto de fórmula (VI)



5 e) hidrogenación del compuesto de fórmula (VI) con paladio sobre carbono en una solución de ácido clorhídrico acuoso para obtener un compuesto de fórmula (VII).



- 10 f) cristalización del compuesto de fórmula (VII) en acetona para obtener el compuesto de fórmula (VIII).
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción en el paso b) se lleva a cabo a una temperatura entre 30 °C y 50 °C.
- 15 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, se lleva a cabo a una temperatura entre 35 °C y 45 °C.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fase de reacción en el paso d) se lleva a cabo a una temperatura entre 80 °C y 120 °C.
- 20 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, se lleva a cabo a una temperatura entre 95 °C y 105 °C.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción en el paso f) se lleva a cabo a una temperatura entre 40 °C y 80 °C.
- 25 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, se lleva a cabo a una temperatura entre 55 °C y 60 °C.